

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Exagra 25 mg filmomhulde tabletten
Exagra 50 mg filmomhulde tabletten
Exagra 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg sildenafil (als citraat).
Hulpstof met bekend effect: 62,38 mg lactosemonohydraat per tablet.

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg sildenafil (als citraat).
Hulpstof met bekend effect: 124,76 mg lactosemonohydraat per tablet.

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg sildenafil (als citraat).
Hulpstof met bekend effect: 249,52 mg lactosemonohydraat per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Exagra 25 mg filmomhulde tabletten zijn: Blauwe, ellipsvormige, biconvexe, tabletten van 10,0 x 5,0 mm, met de opdruk "SL25" aan één kant.

Exagra 50 mg filmomhulde tabletten zijn: Blauwe, ellipsvormige, biconvexe, tabletten van 13,0 x 6,5 mm, met de opdruk "SL50" aan één kant.

Exagra 100 mg filmomhulde tabletten zijn: Blauwe, ellipsvormige, biconvexe, tabletten van 17,0 x 8,5 mm, met de opdruk "SL100" aan één kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van volwassen mannen met erectiestoornissen, dit is het onvermogen een erectie te krijgen en te behouden, voldoende voor bevredigende seksuele activiteit.

Voor de werkzaamheid van Exagra is seksuele stimulatie vereist.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Gebruik door volwassenen

De aanbevolen dosis is 50 mg, in te nemen naar behoefte, ongeveer één uur voor de seksuele activiteit. Op grond van de werkzaamheid en de verdraagbaarheid kan de dosis worden verhoogd tot 100 mg of verlaagd tot 25 mg. De maximale aanbevolen dosis is 100 mg. De maximale aanbevolen doseringsfrequentie is eenmaal daags. Als Exagra tegelijk wordt ingenomen met voedsel, kan de werking vertraagd intreden vergeleken met inname in nuchtere toestand (zie rubriek 5.2).

Speciale populaties

Ouderen

Bij ouderen zijn geen dosisaanpassingen nodig (≥ 65 jaar).

Gebruik bij patiënten met een verminderde nierfunctie

De aanbevolen doseringen die zijn beschreven in ‘Gebruik door volwassenen’ zijn van toepassing op patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring = 30 – 80 ml/min).

Aangezien de klaring van sildenafil verminderd is bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) dient een dosering van 25 mg te worden overwogen. Gebaseerd op de werkzaamheid en de verdraagbaarheid kan de dosis zo nodig stapsgewijs worden verhoogd tot 50 mg, maximaal 100 mg.

Gebruik bij patiënten met een verminderde leverfunctie

Aangezien de klaring van sildenafil is verminderd bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zoals cirrose), dient een dosis van 25 mg te worden overwogen. Gebaseerd op de werkzaamheid en de verdraagbaarheid kan de dosis zo nodig stapsgewijs worden verhoogd tot 50 mg, maximaal 100 mg.

Pediatrische patiënten

Exagra is niet geïndiceerd voor personen onder de 18 jaar.

Gebruik bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken

Met uitzondering van ritonavir, waarvan gelijktijdige toediening met sildenafil niet wordt aangeraden (zie rubriek 4.4), dient een aanvangsdosis van 25 mg te worden overwogen bij patiënten die gelijktijdig met CYP3A4-remmers worden behandeld (zie rubriek 4.5).

Om de kans op het ontwikkelen van orthostatische hypotensie bij patiënten die alfablokkerbehandeling krijgen te minimaliseren, dienen patiënten op alfablokkertherapie te zijn gestabiliseerd, voordat wordt begonnen met de sildenafil behandeling. Bovendien dient aanvang van de sildenafilbehandeling met een dosering van 25 mg te worden overwogen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

In overeenstemming met zijn bekende effect op het stikstofmonoxide/cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP) mechanisme (zie rubriek 5.1), heeft sildenafil versterking van het hypotensieve effect van nitraten laten zien. Gelijktijdige toediening van stoffen die stikstofmonoxide afgeven (zoals amylnitriet) of nitraten, ongeacht welke vorm, is daarom gecontra-indiceerd.

Gelijktijdige toediening van PDE5-remmers, waaronder sildenafil, met guanylaatcyclasestimulatoren, zoals riociguat, is gecontra-indiceerd omdat het mogelijk kan leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.5).

Geneesmiddelen voor de behandeling van erectiestoornissen, inclusief sildenafil, dienen niet te worden gebruikt door mannen voor wie seksuele activiteit wordt afgeraden (bv. patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen zoals instabiele angina pectoris of ernstig hartfalen).

Exagra is gecontra-indiceerd bij patiënten met visusverlies in één oog vanwege een niet-arterieel anterieur ischemisch oogzenuwlijden (*non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION),

ongeacht of dit voorval in verband stond met een eerdere blootstelling aan een PDE5-remmer of niet (zie rubriek 4.4).

De veiligheid van sildenafil is niet onderzocht bij de volgende patiëntengroepen, en het gebruik ervan is daarom gecontra-indiceerd bij: patiënten met ernstige leverfunctiestoornis, patiënten met hypotensie (bloeddruk < 90/50 mmHg), patiënten die recent een beroerte of myocardinfarct hebben doorgemaakt en bij patiënten met erfelijke degeneratieve retinale stoornissen zoals *retinitis pigmentosa* (een minderheid van deze patiënten heeft een genetische afwijking van retinale fosfodiësterases).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Cardiovasculaire risicofactoren

Voordat met de behandeling van de erectiestoornissen kan worden begonnen, dienen artsen te overwegen de cardiovasculaire status van hun patiënten te onderzoeken, aangezien er een gering cardiaal risico verbonden is aan seksuele activiteit. Sildenafil heeft vasodilatatoire eigenschappen, waardoor milde en voorbijgaande verlaging van de bloeddruk kan optreden (zie rubriek 5.1). Voordat sildenafil kan worden voorgeschreven, dienen artsen zorgvuldig na te gaan of hun patiënten, met bepaalde onderliggende aandoeningen, bijwerkingen kunnen ondervinden door dergelijke vasodilatatoire effecten, vooral in combinatie met seksuele activiteit. Patiënten met een verhoogde gevoeligheid voor vasodilatoren zijn o.a. patiënten met linker ventrikel outflow obstructie (zoals aorta stenose, hypertrofe obstructieve cardiomyopathie), of met het zeldzame syndroom van multipel systeem atrofie dat zich manifesteert als ernstig gestoorde autonome controle van de bloeddruk.

Exagra potentieert het hypotensieve effect van nitraten (zie rubriek 4.3).

Er zijn ernstige cardiovasculaire bijwerkingen gemeld, inclusief myocardinfarct, instabiele angina pectoris, plotselinge cardiale dood, ventriculaire aritmie, cerebrovasculaire bloeding, transiënte ischemische aanvallen, hypertensie en hypotensie, zijn in postmarketingsurveillance gemeld in de tijdspanne waarin Exagra gebruikt werd.

De meeste, maar niet al deze patiënten vertoonden preëxistente cardiovasculaire risicofactoren. Van veel bijwerkingen werd het optreden gemeld tijdens of kort na seksuele activiteit, en van enkele kort na het gebruik van sildenafil zonder seksuele activiteit. Het is niet mogelijk om na te gaan of deze bijwerkingen direct verband houden met deze of andere factoren.

Priapisme

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van middelen voor de behandeling van erectiestoornissen, inclusief sildenafil, bij patiënten met een anatomische deformatie van de penis (zoals angulatie, fibrose van de corpora cavernosa of de ziekte van Peyronie) of bij patiënten met aandoeningen die kunnen predisponeren tot het optreden van priapisme (zoals sikkelcelanemie, multipel myeloom of leukemie).

Uit postmarketingervaring met sildenafil zijn lang aanhoudende erecties en priapisme gemeld. Wanneer een erectie langer dan 4 uur aanhoudt, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen. Als priapisme niet onmiddellijk wordt behandeld, kan dit leiden tot beschadiging van het penisweefsel en permanent verlies van de potentie.

Gelijktijdig gebruik met andere PDE5-remmers of andere behandelingen voor erectiestoornissen

De veiligheid en werkzaamheid van combinaties van sildenafil met andere PDE5-remmers of, andere behandelingswijzen van erectiestoornissen of andere geneesmiddelen ter behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) die sildenafil bevatten (REVATIO) zijn niet onderzocht. Het gebruik van dergelijke combinaties wordt daarom afgeraden.

Effecten op het gezichtsvermogen

Voorvallen van visusstoornissen zijn spontaan gemeld in relatie met de inname van sildenafil en andere PDE5-remmers (zie rubriek 4.8). Voorvallen van *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, een zeldzame aandoening, zijn spontaan en in een observationele studie gemeld in relatie met de inname van sildenafil en andere PDE5-remmers (zie rubriek 4.8) De patiënten dient te worden aangeraden, om in geval van een plotselinge visusstoornis te stoppen met het innemen van Exagra en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik met ritonavir

Gelijktijdig gebruik van sildenafil en ritonavir wordt niet geadviseerd (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik met alfablokkers

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van sildenafil aan patiënten die een alfablokker gebruiken, aangezien gelijktijdige toediening bij enkele gevoelige personen kan leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.5). De kans hierop is het grootst binnen 4 uur na het innemen van sildenafil. Om de kans op het ontwikkelen van orthostatische hypotensie zo klein mogelijk te houden, dienen patiënten hemodynamisch stabiel op alfablokkertherapie te zijn ingesteld voordat wordt begonnen met de sildenafilbehandeling. Er moet een aanvangsdosering van 25 mg worden overwogen (zie rubriek 4.2). Bovendien dienen artsen hun patiënten te adviseren wat te doen in geval van symptomen van orthostatische hypotensie.

Effect op bloeding

Onderzoek met menselijke bloedplaatjes geeft aan dat sildenafil de anticoagulerende werking van natriumnitroprusside *in vitro* potentieert. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid van de toediening van sildenafil aan patiënten met bloedingstoornissen of een actief peptisch ulcus. Sildenafil mag daarom aan deze patiënten alleen worden toegediend na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's.

Vrouwen

Exagra is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

Hulpstoffen

Exagra bevat lactosemonohydraat. Exagra mag niet worden toegediend aan mannen met zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

Elke Exagra 25, 50 en 100 mg filmomhulde tablet bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op sildenafil

In-vitro-onderzoek

Het metabolisme van sildenafil wordt hoofdzakelijk bewerkstelligd via het cytochroom P450 (CYP) iso-enzym 3A4 (hoofdroute) en 2C9 (nevenroute). Om die reden kunnen remmers van deze iso-enzymen de klaring van sildenafil verminderen en kunnen inductoren van deze iso-enzymen de klaring van sildenafil verhogen.

In-vivo-onderzoek

Populatiefarmacokinetische analyse van de gegevens uit klinische studies wijst op een vermindering van de klaring van sildenafil wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met CYP3A4-remmers (zoals ketoconazol, erytromycine en cimetidine). Hoewel er bij deze patiënten geen toename van de incidentie van bijwerkingen werd waargenomen moet een aanvangsdosering van 25 mg worden overwogen als sildenafil gelijktijdig met CYP3A4-remmers wordt toegediend.

Gelijktijdige toediening van de HIV-proteaseremmer ritonavir, die een zeer sterke remmer is van P450, bij steady-state (500 mg tweemaal daags) met sildenafil (enkelvoudige dosis 100 mg) resulteerde in een toename van 300% (4-voudig) van de C_{max} van sildenafil en een toename van 1000% (11-voudig) van de plasma-AUC van sildenafil. Na 24 uur bedroegen de plasmaspiegels van sildenafil nog steeds ongeveer 200 ng/ml, vergeleken met ongeveer 5 ng/ml wanneer sildenafil alleen werd toegediend. Dit is consistent met de uitgesproken effecten van ritonavir op een groot aantal P450-substraten. Sildenafil had geen effect op de farmacokinetiek van ritonavir. Op basis van deze farmacokinetische resultaten wordt gelijktijdige toediening van sildenafil met ritonavir niet aangeraden (zie rubriek 4.4) en mag de maximale dosis sildenafil in geen geval hoger zijn dan 25 mg in 48 uur.

Gelijktijdige toediening van de HIV-proteaseremmer saquinavir, een CYP3A4-remmer, in steady-state (1200 mg driemaal daags) met sildenafil (enkelvoudige dosis 100 mg) resulteerde in een toename van 140% van de C_{max} van sildenafil en een toename van 210% van de AUC van sildenafil. Sildenafil had geen invloed op de farmacokinetiek van saquinavir (zie rubriek 4.2). Van krachtiger CYP3A4-Remmers, zoals ketoconazol en itraconazol zou een groter effect verwacht kunnen worden.

Wanneer een enkelvoudige dosis van 100 mg sildenafil gelijktijdig werd toegediend met erytromycine, een matige CYP3A4-remmer, in steady-state (500 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen), werd er een toename van de systemische blootstelling aan sildenafil (AUC) van 182% gezien. Bij normale gezonde mannelijke vrijwilligers was er geen bewijs voor een effect van azitromycine (500 mg per dag gedurende 3 dagen) op de AUC, C_{max} , t_{max} , de eliminatiesnelheidsconstante of de afgeleide halfwaardetijd van sildenafil of zijn belangrijkste circulerende metaboliet. Cimetidine (800 mg), een cytochroom P450-remmer en niet-specifieke CYP3A4-remmer, veroorzaakte een toename van 56% van de plasmaconcentraties van sildenafil wanneer het gelijktijdig met sildenafil (50 mg) werd toegediend aan gezonde vrijwilligers.

Grapefruit(pompelmoes)sap is een zwakke remmer van het CYP3A4-metabolisme in de darmwand en kan aanleiding geven tot een lichte toename van de plasmaspiegels van sildenafil.

Een enkelvoudige dosis antacidum (magnesiumhydroxide/aluminiumhydroxide) had geen invloed op de biologische beschikbaarheid van sildenafil.

Hoewel niet voor alle geneesmiddelen specifiek interactiestudies zijn uitgevoerd, bleek uit de populatiefarmacokinetische analyses geen effect op de farmacokinetiek van sildenafil, wanneer gelijktijdige behandeling werd toegepast met middelen uit de groep van CYP2C9-remmers (zoals tolbutamide, warfarine, fenytoïne), van CYP2D6-remmers (zoals selectieve serotonineheropnameremmers en tricyclische antidepressiva), thiazide- en verwante diuretica, lisdiuretica en kaliumsparende diuretica, angiotensine converterende enzymremmers (ACE-remmers), calciumblokkers, bèta-adrenoreceptorantagonisten of inductoren van het CYP450-metabolisme (zoals rifampicine en barbituraten). In een studie bij gezonde mannelijke vrijwilligers resulteerde gelijktijdige toediening van de endotheline antagonist bosentan (een inductor van CYP3A4 (matig), CYP2C9 en mogelijk CYP2C19) bij steady state (125 mg tweemaal daags) met sildenafil bij steady

state (80 mg driemaal daags) in een daling van 62,6% en 55,4% van respectievelijk sildenafil AUC en C_{max} . Om die reden wordt verwacht dat gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren, zoals rifampine, zal leiden tot grotere dalingen in de plasmaconcentraties van sildenafil.

Nicorandil is een hybride van een kaliumkanaalactivator en een nitraat. Vanwege de nitraatcomponent geeft het mogelijk ernstige interacties met sildenafil.

Effecten van sildenafil op andere geneesmiddelen

In-vitro-onderzoek

Sildenafil is een zwakke remmer van de cytochroom P450-isovormen 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Gezien de maximale concentraties in plasma van sildenafil van ongeveer $1 \mu M$ na de inname van de aanbevolen dosis, is het onwaarschijnlijk dat Exagra de klaring van substraten van deze isoenzymen zal veranderen.

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

In-vivo-onderzoek

In overeenstemming met het effect op het stikstofmonoxide/cGMP mechanisme (zie rubriek 5.1), is van sildenafil gebleken dat het de hypotensieve effecten van nitraten potentieert, en de gelijktijdige toediening met middelen die stikstofoxide afgeven of nitraten, in welke vorm dan ook, is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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 sildenafil, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van sildenafil aan patiënten die met alfablokkers worden behandeld, kan mogelijk bij enkele gevoelige personen leiden tot symptomatische hypotensie. De kans hierop is het grootst binnen 4 uur na het innemen van sildenafil (zie rubrieken 4.2 en 4.4). In drie specifieke onderzoeken naar geneesmiddelinteracties werden de alfablokker doxazosine (4 mg en 8 mg) en sildenafil (25 mg, 50 mg of 100 mg) gelijktijdig toegediend aan patiënten met benigne prostaathyperplasie (BPH), die stabiel waren ingesteld op doxazosine.

Bij deze onderzoekspopulaties werden gemiddelde additionele bloeddrukdalingen in liggende positie waargenomen van resp. 7/7 mmHg, 9/5 mmHg en 8/4 mmHg en gemiddelde additionele bloeddrukdalingen in stand van resp. 6/6 mmHg, 11/4 mmHg en 4/5 mmHg waargenomen. Bij gelijktijdige toediening van sildenafil en doxazosine aan patiënten die stabiel op doxazosine waren ingesteld, waren er zelden meldingen van patiënten die symptomatische orthostatische hypotensie hadden ondervonden. Deze meldingen omvatten o.a. duizeligheid en lichtheid in het hoofd, maar geen syncope.

Er werden geen significante interacties aangetoond wanneer sildenafil (50 mg) gelijktijdig met tolbutamide (250 mg) of warfarine (40 mg) werd toegediend, die beide worden gemetaboliseerd door CYP2C9.

De verlenging van de bloedingstijd die wordt veroorzaakt door acetylsalicylzuur (150 mg) werd door sildenafil (50 mg) niet gepotentieerd.

Bij gezonde vrijwilligers met een gemiddelde maximale alcoholbloedspiegel van 80 mg/dl veroorzaakte sildenafil (50 mg) geen potentiëring van het hypotensieve effect van alcohol.

Samenvoeging van de volgende klassen antihypertensiva: diuretica, bètablokkers, ACE-remmers, angiotensine-II-antagonisten, antihypertensiva (vasodilatoir en centraal werkend), adrenerge neuronblokkers, calciumantagonisten en alfa-adrenerge receptorblokkers, toonde geen verschil aan in het bijwerkingenprofiel van patiënten die sildenafil gebruikten, vergeleken met patiënten behandeld met placebo. In een specifiek interactieonderzoek, waarin sildenafil (100 mg) gelijktijdig met amlodipine werd toegediend aan hypertensieve patiënten, werd er een additionele systolische bloeddrukdaling waargenomen, in liggende positie van 8 mmHg. De corresponderende additionele diastolische bloeddrukdaling, gemeten in liggende positie, was 7 mmHg. Deze additionele bloeddrukdalingen waren in dezelfde orde van grootte als die gezien na toediening van alleen sildenafil aan gezonde vrijwilligers (zie rubriek 5.1).

Sildenafil (100 mg) had geen invloed op de steady-state farmacokinetiek van de HIV-proteaseremmers saquinavir en ritonavir, die beide CYP3A4-substraten zijn.

Bij gezonde mannelijke vrijwilligers resulteerde sildenafil bij steady state (80 mg driemaal daags) in een stijging van 49,8% van bosentan AUC en een stijging van 42% bosentan C_{max} (125 mg tweemaal daags).

De toevoeging van een enkelvoudige dosis sildenafil aan sacubitril/valsartan in de 'steady state' bij patiënten met hypertensie werd geassocieerd met een significant grotere verlaging van de bloeddruk in vergelijking met de toediening van alleen sacubitril/valsartan. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer sildenafil wordt aangeraden bij patiënten die worden behandeld met sacubitril/valsartan.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Exagra is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken verricht bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

In studies met ratten en konijnen werden na orale toediening van sildenafil geen relevante bijwerkingen met betrekking tot de voortplanting gevonden.

Er was geen effect op de spermamotiliteit en -morfologie na enkelvoudige orale doses van 100 mg sildenafil bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 5.1).

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

Exagra kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Aangezien er in klinische onderzoeken met sildenafil duizeligheid en veranderingen van het gezichtsvermogen werden gemeld, moeten patiënten zich bewust zijn van de manier waarop ze op Exagra reageren, voordat ze gaan rijden of machines gaan bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van sildenafil is gebaseerd op 9570 patiënten in 74 dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies. De meest gemelde bijwerkingen in klinische studies bij patiënten die met sildenafil werden behandeld, waren hoofdpijn, blozen, dyspepsie, verstopte neus, duizeligheid, misselijkheid, opvliegers, visusverstoring, cyanopsie en onscherp zien.

Bijwerkingen uit postmarketings surveillance zijn tijdens een geschatte periode van >10 jaar bijeengebracht. Omdat niet alle bijwerkingen aan de vergunninghouder worden gemeld en worden opgenomen in de veiligheidsdatabank, kunnen de frequenties van deze bijwerkingen niet betrouwbaar worden vastgesteld.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de tabel hieronder zijn alle medisch belangrijke bijwerkingen die optraden in klinische studies met een incidentie groter dan bij placebo, gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie (zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$)). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Medisch belangrijke bijwerkingen die zijn gemeld met een incidentie groter dan bij placebo in gecontroleerde klinische studies, en medisch belangrijke bijwerkingen gerapporteerd uit postmarketings surveillance.

Systeem/Orgaanklasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Rinitis	
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Slaperigheid, Hypo-esthesie	Cerebrovasculair accident, Voorbijgaande ischemische aanval, Convulsie*, Herhaald optreden van convulsie*, Syncope
Oogaandoeningen		Afwijkingen in het kleuren-zien**, Visusver-storing, Onscherp zien	Traanaandoe-ningen***, Oogpijn, Fotofobie, Fotopsie, Oculaire hyperemie, Visuele helderheid, Conjunctivitis	Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)*, Retinale bloedvat-occlusie*, Retinale bloeding, Arteriosclerotische retinopathie, Retinale stoornis, Glaucoom, Gezichtsveld-defect, Diplopie, Verminderde gezichtsscherpte, Myopie, Asthenopie, Glasvochttroebeling, Irisstoornis, Mydriasis, Halovisie, Oogoedeem, Oogzwellig, Oogaandoening, Conjunctivale hyperemie, Oogirritatie, Abnormaal gevoel in

				oog, Ooglidooedeem, Sclerale verkleuring
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo, Tinnitus	Doofheid
Hartaandoeningen			Tachycardie, Hartkloppingen	Plotselinge hartdood*, Myocardinfarct, Ventriculaire aritmie*, Atriumfibrilleren, Instabiele angina
Bloedvataandoeningen		Blozen, Opvliegers	Hypertensie, Hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Verstopte neus	Epistaxis, Sinuscongestie	Dichtgeknepen keel, Neusoedeem, Droge neus
Maagdarmsstelselaandoeningen		Misselijkheid, Dyspepsie	Gastro-oesofageale refluxziekte, Braken, Pijn in de bovenbuik, Droge mond	Orale hypo-esthesie
Huid- en onderhuidaandoeningen			Uitslag	Stevens-Johnson syndroom (SJS)*, Toxische epidermale necrolyse (TEN)*
Skeletspierstelsel- en Bindweefselaandoeningen			Myalgie, Pijn in de extremiteiten	
Nier- en urinewegaandoeningen			Hematurie	
Voortplantingsstelselen borstaandoeningen				Penisbloeding, Priapisme*, Hematospermie, Toegenomen erectie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Pijn op de borst, Vermoeidheid, Warm hebben	Prikkelbaarheid
Onderzoeken			Verhoogde hartslag	

*Alleen melding tijdens postmarketingsurveillance

** Afwijkingen in het kleurenzien: Chloropsie, Chromatopsie, Cyanopsie, Erytropsie en Xanthopsie

*** Traanaandoeningen: Droog oog, Lacrimale stoornis en Verhoogde tranenvloed

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.

4.9 Overdosering

In onderzoeken bij vrijwilligers met eenmalige doseringen tot 800 mg waren de bijwerkingen vergelijkbaar met die bij lagere doseringen, zij het ernstiger en met een toegenomen incidentie. Doses van 200 mg resulteerden niet in een verhoogde werkzaamheid, maar de incidentie van bijwerkingen (hoofdpijn, blozen, duizeligheid, dyspepsie, verstopte neus en veranderingen van het gezichtsvermogen) was toegenomen.

Bij overdosering moeten de noodzakelijke standaard ondersteunende maatregelen worden getroffen. Nierdialyse zal de klaring van sildenafil waarschijnlijk niet kunnen versnellen, aangezien sildenafil zich sterk bindt aan plasma-eiwitten en niet via de urine wordt uitgescheiden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Urologica; Geneesmiddelen die worden gebruikt bij erectiele disfunctie. ATC-code: G04B E03.

Werkingsmechanisme

Sildenafil is een oraal toegediende behandeling voor erectiestoornissen. In natuurlijke situaties, d.w.z. bij seksuele stimulatie, herstelt het de aangetaste erectiele functie door de bloedtoevoer naar de penis te verhogen.

Het fysiologische mechanisme dat verantwoordelijk is voor de erectie van de penis, impliceert de stikstofmonoxidevrijzetting (NO) in het corpus cavernosum tijdens seksuele stimulatie. Het stikstofmonoxide activeert vervolgens het enzym guanylaatcyclase, wat resulteert in een verhoogde productie van cyclisch guanosine monofosfaat (cGMP), dat zorgt voor relaxatie van de gladde spiercellen in het corpus cavernosum, waardoor dit zich kan vullen met bloed.

Sildenafil is een krachtige en selectieve remmer van cGMP-specifiek fosfodiësterase type 5 (PDE5) in het corpus cavernosum, waar PDE5 verantwoordelijk is voor de afbraak van cGMP. Sildenafil grijpt perifeer aan bij het verkrijgen van een erectie. Sildenafil heeft geen direct relaxerend effect op het geïsoleerde humane corpus cavernosum weefsel, maar bevordert het relaxerend effect van NO op dit weefsel aanzienlijk. Wanneer bij seksuele stimulatie de NO/cGMP-route wordt geactiveerd, leidt de remming van PDE5 door sildenafil tot verhoogde spiegels van cGMP in het corpus cavernosum. Seksuele stimulatie is daarom nodig om het farmacologische effect van sildenafil te bewerkstelligen.

Farmacodynamische effecten

In-vitro-onderzoek heeft aangetoond dat sildenafil selectief is voor PDE5, dat bij het erectieproces betrokken is. Het effect van sildenafil op PDE5 is krachtiger dan op andere bekende fosfodiësterasen. Er is een 10 maal hogere selectiviteit voor PDE5 dan voor PDE6, dat betrokken is bij het fototransductieproces in de retina. Bij de maximaal aanbevolen doses is de selectiviteit voor PDE5 80 maal groter dan voor PDE1, en meer dan 700 maal groter dan voor PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 en 11. Sildenafil is met name meer dan 4000 maal selectiever voor PDE5 dan voor PDE3, de cAMP-specifieke fosfodiësterase-isovorm die betrokken is bij de regulatie van de hartcontractiliteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Twee klinische studies zijn specifiek ontworpen om de periode te bestuderen na dosering, gedurende welke sildenafil een erectie kan veroorzaken in antwoord op seksuele stimulatie. In een penisplethysmografie (RigiScan) studie met nuchtere patiënten die sildenafil toegediend kregen, was de tijd tot aanvang van de werking van sildenafil bij patiënten die een erectie kregen met een rigiditeit van 60% (voldoende voor geslachtsgemeenschap) 25 minuten (bereik: 12 – 37 minuten). In een aparte

RigiScanstudie was sildenafil 4-5 uur na inname nog steeds in staat tot het bewerkstelligen van een erectie in respons op seksuele stimulatie.

Sildenafil veroorzaakt milde en voorbijgaande bloeddrukdalingen, die in de meerderheid van de gevallen niet leidt tot klinische effecten. De gemiddelde maximale daling in systolische bloeddruk, gemeten in liggende positie, na orale inname van 100 mg sildenafil was 8,4 mmHg. De corresponderende daling in diastolische bloeddruk was 5,5 mmHg, gemeten in liggende positie. Deze bloeddrukdalingen zijn consistent met de vasodilatoire effect van sildenafil, mogelijks veroorzaakt door verhoogde cGMP-spiegels in vasculair glad spierweefsel. Eenmalige orale doseringen tot 100 mg sildenafil lieten bij gezonde vrijwilligers geen klinisch relevante effecten op het ECG zien.

In een studie naar de hemodynamische effecten van een eenmalige orale dosis van 100 mg sildenafil bij 14 patiënten met ernstige coronaire hartziekten (>70% vernauwing van tenminste 1 kransslagader) daalde de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk in rust met resp. 7% en 6%, vergeleken met de basislijn. De gemiddelde pulmonale systolische bloeddruk daalde met 9%. Sildenafil had geen effect op het hartminuutvolume en gaf geen vermindering van de bloedstroom via de vernauwde kransslagaders.

Er werden voor sildenafil geen klinisch relevante verschillen aangetoond in de tijdsduur tot beperking van angina pectoris, vergeleken met placebo in een dubbelblinde placebogecontroleerde belastingsonderzoek bij 144 patiënten met erectiestoornissen en chronische stabiele angina pectoris die regelmatig anti-angina medicatie kregen (behalve nitraten).

Milde veranderingen van voorbijgaande aard in kleurdiscriminatie (blauw/groen) zijn in sommige gevallen gezien met gebruikmaking van de Farnsworth-Munsell 100 kleurschakeringentest, 1 uur na een dosering van 100 mg, 2 uur na de dosering waren deze effecten niet meer meetbaar. Het veronderstelde mechanisme voor deze verandering in kleurdiscriminatie houdt verband met de remming van PDE6, dat betrokken is bij de fototransductiecascade van de retina. Sildenafil heeft geen effect op het gezichtsvermogen of de contrastgevoeligheid. In een kleinschalige, placebogecontroleerde studie bij patiënten met vastgestelde maculadegeneratie op jonge leeftijd (n=9), toonde sildenafil (enkelvoudige dosering, 100 mg) geen significante verschillen in de uitgevoerde visuele testen (visuele scherpte, macula-onderzoek, kleurdiscriminatie met gesimuleerde verkeerslichten, Humphrey-perimeter en fotostress).

Er was bij gezonde vrijwilligers geen effect op de spermamotiliteit of -morfologie na een enkelvoudige orale dosering van 100 mg sildenafil (zie rubriek 4.6).

Aanvullende informatie over klinische onderzoeken

Sildenafil werd in klinische onderzoeken toegediend aan meer dan 8000 patiënten in de leeftijd van 19 tot 87 jaar. De volgende patiëntengroepen waren vertegenwoordigd: ouderen (19,9%), patiënten met hypertensie (30,9%), diabetes mellitus (20,3%), ischemische hartziekte (5,8%), hyperlipidemie (19,8%), ruggenmergbeschadiging (0,6%), depressie (5,2%), transurethrale resectie van de prostaat (3,7%), radicale prostatectomie (3,3%). De volgende groepen waren niet goed vertegenwoordigd of werden uitgesloten van het klinisch onderzoek: patiënten die net een bekkenchirurgie hadden ondergaan, patiënten in de fase na radiotherapie, patiënten met een ernstige nier- of leverfunctiestoornis en patiënten met bepaalde cardiovasculaire condities (zie rubriek 4.3).

In onderzoeken met vaste doses was het aantal patiënten dat een erectieverbetering tijdens de behandeling meldde 62% (25 mg), 74% (50 mg) en 82% (100 mg) vergeleken met 25% in de placebogroep. In gecontroleerd klinisch onderzoek was de incidentie van stopzetting van de behandeling met sildenafil laag, en vergelijkbaar met placebo.

Over alle studies genomen, was het percentage patiënten dat met sildenafil werd behandeld en verbetering meldde als volgt: bij psychogene erectiestoornissen (84%), bij gemengde erectiestoornissen (77%), bij organische erectiestoornissen (68%), bij ouderen (67%), bij diabetes

mellitus (59%), bij ischemische hartziekten (69%), bij hypertensie (68%), bij transurethrale resectie van de prostaat (61%), bij radicale prostatectomie (43%), bij ruggenmergbeschadiging (83%), bij depressie (75%).

De veiligheid en werkzaamheid van sildenafil bleven gedurende langetermijnonderzoek gehandhaafd.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met sildenafil in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van erectiestoornissen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Sildenafil wordt snel geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentraties worden binnen 30 tot 120 minuten na orale toediening in nuchtere toestand bereikt (mediaan 60 minuten). De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid na orale toediening is 41% (25 – 63%). Na orale toediening van sildenafil, binnen de aanbevolen doses (25 – 100 mg) nemen de AUC en de C_{max} proportioneel toe met de doses.

Als sildenafil wordt ingenomen tijdens een maaltijd, vermindert de absorptiesnelheid met een gemiddelde vertraging van de t_{max} van 60 minuten en een gemiddelde verlaging van de C_{max} van 29%.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume tijdens steady state (V_{ss}) van sildenafil is 105 l, wat wijst op distributie naar de weefsels. Na een enkelvoudige orale dosering van 100 mg is de gemiddelde maximale totale Plasmaconcentratie van sildenafil ongeveer 440 ng/ml (variatiecoëfficiënt 40%). Aangezien sildenafil (en zijn belangrijkste circulerende N-desmethylmetabooliet) voor 96% gebonden is aan plasma-eiwitten, resulteert dit in een gemiddelde maximale vrije plasmaconcentratie van sildenafil van 18 ng/ml (38 nM). De eiwitbinding is onafhankelijk van de totale geneesmiddelconcentraties.

Bij gezonde vrijwilligers die sildenafil (100 mg enkele doses) kregen toegediend, is minder dan 0,0002% (gemiddeld 188 ng) van de toegediende dosis 90 minuten na toediening aangetroffen in het ejaculaat.

Biotransformatie

Sildenafil wordt voornamelijk gemetaboliseerd door de hepatische microsomale iso-enzymen CYP3A4 (hoofdroute) en CYP2C9 (nevenroute). De belangrijkste circulerende metabooliet wordt gevormd door N-demethylering van sildenafil. Deze metabooliet heeft een selectiviteitsprofiel voor fosfodiësterase dat vergelijkbaar is met dat van sildenafil en het heeft in vergelijking met de moederstof een *in-vitro*-werkzaamheid voor PDE5 van ongeveer 50%. De plasmaconcentraties van deze metabooliet bedragen ongeveer 40% van de plasmasildenafilconcentraties. De N-desmethylmetabooliet wordt verder gemetaboliseerd, met een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 4 uur.

Eliminatie

De totale lichaamsklaring van sildenafil is 41 l/u, met een eliminatiehalfwaardetijd van 3-5 uur. Na orale of intraveneuze toediening wordt sildenafil voornamelijk als metabooliet in de feces uitgescheiden

(ongeveer 80% van de toegediende orale dosis) en in mindere mate via de urine (ongeveer 13% van de toegediende orale dosis).

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Ouderen

Bij gezonde, oudere vrijwilligers (65 jaar en ouder) was sprake van een verminderde klaring van sildenafil, die resulteerde in ongeveer 90% hogere plasmaconcentraties van sildenafil en de actieve N-desmethylmetabooliet, vergeleken met de concentraties die bij gezonde jongere vrijwilligers (18 – 45 jaar) werden aangetroffen. Daar leeftijdsverschillen zich uiten in verschillen in plasma-eiwitbinding, neemt de plasmaconcentratie van vrij sildenafil met ongeveer 40% toe.

Nierfunctiestoornissen

Bij vrijwilligers met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring = 30 – 80 ml/min) was de farmacokinetiek van sildenafil na een enkelvoudige orale dosis van 50 mg niet veranderd. De gemiddelde AUC en C_{max} van de N-desmethylmetabooliet namen tot resp. 126% en 73% toe, t.o.v. even oude vrijwilligers zonder nierfunctiestoornissen. Vanwege een grote inter-individuele variabiliteit zijn deze verschillen echter niet statistisch significant. Bij vrijwilligers met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min) was de klaring van sildenafil verminderd, wat resulteerde in een gemiddelde verhoging van de AUC en C_{max} van resp. 100% en 88% t.o.v. even oude vrijwilligers zonder nierfunctiestoornissen. Bovendien zijn de AUC- en C_{max} -waarden van de N-desmethylmetabooliet ook significant verhoogd met resp. 200% en 79%.

Leverfunctiestoornissen

Bij vrijwilligers met een milde tot matige levercirrose (Child-Pugh A en B) was de klaring van sildenafil verminderd, wat resulteerde in een verhoging van de AUC (84%) en C_{max} (47%) t.o.v. even oude vrijwilligers zonder leverfunctiestoornis. De farmacokinetiek van sildenafil bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen is niet onderzocht.

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, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (E460)
Povidon K29-32 (E1201)
Croscarmellose natrium (E468)
Magnesiumstearaat (E572)

Filmomhulling:

Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 6000
Indigokarmijnaluminiumpigment (E132)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC-PVDC/Aluminium doordrukstrips in dozen van 1, 4, 8 of 12 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Maddox Pharma Swiss B.V.

Wilhelminapark 17,

2342 AD Oegstgeest

Nederland

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

Exagra 25 mg, filmomhulde tabletten RVG 104556

Exagra 50 mg, filmomhulde tabletten RVG 104557

Exagra 100 mg, filmomhulde tabletten RVG 104559

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 oktober 2010

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 22 februari 2023