**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sildenamed 25 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat 35,12 mg sildenafilcitraat (equivalent aan 25 mg sildenafil).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Sildenamed 25 mg zijn blauwe biconvexe, ovale filmomhulde tabletten.

## 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 Sildenamed is seksuele prikkeling noodzakelijk.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

*Gebruik door volwassenen:*
De aanbevolen dosis is 50 mg, in te nemen naar behoefte ongeveer één uur voorafgaand aan seksuele activiteit. Op grond van de effectiviteit en de tolerantie kan de dosis worden verhoogd tot 100 mg of worden verlaagd naar 25 mg. De maximaal aanbevolen dosis is 100 mg. De maximaal aanbevolen doseringsfrequentie is éénmaal per dag. Wanneer Sildenamed tegelijk met voedsel wordt ingenomen kan, ten opzichte van een nuchtere toestand, het intreden van de werking worden vertraagd (zie rubriek 5.2).

Speciale populaties:

*Gebruik door ouderen:*
Een aanpassing van de dosering is bij ouderen (≥ 65 jaar) niet nodig.

*Gebruik bij patiënten met verminderde nierfunctie:*
De aanbevolen doseringen beschreven bij ‘Gebruik door volwassenen’ zijn van toepassing op patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring = 30-80 ml/min). Daar de klaring van sildenafil verminderd is bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) dient een dosering van 25 mg te worden overwogen. Gebaseerd op de effectiviteit en de tolerantie, kan de dosis zo nodig stapsgewijs worden verhoogd naar 50 mg tot maximaal 100 mg.

*Gebruik bij patiënten met verminderde leverfunctie:*
Daar de klaring van sildenafil is verminderd bij patiënten met leverinsufficiëntie (zoals cirrose), dient een dosis van 25 mg te worden overwogen. Gebaseerd op de effectiviteit en de tolerantie, kan de dosis zo nodig stapsgewijs worden verhoogd naar 50 mg tot maximaal 100 mg.

*Gebruik bij kinderen en adolescenten:*
Sildenamed is niet geïndiceerd voor personen beneden 18 jaar.

*Gebruik bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken:*
Met uitzondering van ritonavir, waarvoor gelijktijdige toediening met sildenafil niet wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4), dient een startdosis van 25 mg te worden overwogen bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.5).

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

**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 rubriekk 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 gecontraïndiceerd.

Het gelijktijdig toedienen van PDE5-remmers waaronder sildenafil, met guanylaatcyclase-stimulators zoals riociguat, is gecontra-ïndiceerd omdat dit mogelijk kan leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.5).

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

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

De veiligheid van sildenafil is niet onderzocht in de volgende patiëntengroepen en daarom is het gebruik gecontraïndiceerd bij: patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, patiënten met hypotensie (bloeddruk < 90/50 mmHg), patiënten die recent een beroerte of een 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 lichamelijk onderzoek te worden uitgevoerd om de diagnose erectiestoornis te bevestigen en om eventuele onderliggende oorzaken vast te stellen, voordat farmacologische behandeling wordt overwogen.

*Cardiovasculaire risicofactoren*

Er is een gering cardiaal risico verbonden aan seksuele activiteit. Daarom dienen artsen te overwegen de cardiovasculaire conditie van patiënten te onderzoeken vóór aanvang van de behandeling van erectiestoornissen. Sildenafil heeft vaatverwijdende eigenschappen, waardoor milde en voorbijgaande verlaging van de bloeddruk kan optreden (zie rubriek 5.1). Voordat sildenafil wordt voorgeschreven, dienen artsen zorgvuldig te overwegen of hun patiënten, met bepaalde onderliggende aandoeningen, niet gewenste gevolgen kunnen ondervinden door dergelijke vaatverwijdende effecten; vooral in combinatie met seksuele activiteit. Patiënten die gevoeliger zijn voor vaatverwijders zijn onder andere patiënten met linker ventrikel outflow obstructie (zoals aorta stenose, hypertrofe obstructieve cardiomyopathie) of met het zeldzame syndroom van multisysteematrofie wat zich uit als ernstig gestoorde autonome controle van de bloeddruk.

Sildenamed versterkt het hypotensieve effect van nitraten (zie rubriek 4.3).

Ernstige cardiovasculaire voorvallen, waaronder myocardinfarct, instabiele angina, plotselinge hartdood, ventriculaire aritmie, cerebrovasculaire hemorragie, transiënte ischemische aanvallen, hypertensie en hypotensie zijn in post-marketing surveillance gemeld in de tijdsspanne waarin Sildenamed gebruikt werd.
De meeste maar niet al deze patiënten vertoonden preëxistente cardiovasculaire risicofactoren. Vele voorvallen traden op tijdens of kort na seksuele activiteit en sommige kort na gebruik van Sildenamed zonder seksuele activiteit. Het is onmogelijk om na te gaan of deze voorvallen rechtstreeks verband houden met deze of andere factoren.

*Priapisme*

Geneesmiddelen voor de behandeling van erectiestoornissen, waaronder sildenafil, moeten voorzichtig worden toegepast bij patiënten met 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).

Langdurige erecties en priapisme zijn gemeld met sildenafil in post-marketing ervaring. In het geval dat een erectie langer aanhoudt dan 4 uur, moet de patiënt direct medische hulp inroepen. Als priapisme niet direct wordt behandeld, kan dat schade aan het penisweefsel en permanente erectieverlies tot gevolg hebben.

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

De veiligheid en werkzaamheid van sildenafil in combinatie met andere PDE5-remmers of behandelingen voor pulmonale arteriële hypertensie (PAH) die sildenafil bevatten (REVATIO), of andere behandelingen voor erectiestoornissen zijn niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van dergelijke combinaties afgeraden.

*Effecten op het gezichtsvermogen*

Er zijn gevallen van visusstoornissen spontaan gemeld in relatie met het gebruik van sildenafil en andere PDE5-remmers (zie rubriek 4.8). Gevallen 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 patiënt dient te worden geadviseerd, om in geval van een plotselinge visusstoornis het gebruik van Sildenamed stop te zetten en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3).

*Gelijktijdig gebruik met ritonavir*

Gelijktijdige toediening van sildenafil met ritonavir wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.5).

*Gelijktijdig gebruik met alfablokkers*
Voorzichtigheid is geboden wanneer sildenafil wordt toegediend aan patiënten die een alfablokker gebruiken, aangezien de gelijktijdige toediening tot symptomatische hypotensie kan leiden bij enkele individuen die hier gevoelig voor zijn (zie rubriek 4.5). De kans hierop is het grootst binnen 4 uur na toediening van sildenafil. Om de kans op het ontwikkelen van orthostatische hypotensie te minimaliseren dienen patiënten hemodynamisch stabiel op alfablokkertherapie te zijn ingesteld voordat wordt begonnen met de sildenafilbehandeling. Starten van de sildenafilbehandeling met een dosering van 25 mg dient te worden overwogen (zie rubriek 4.2). Bovendien dienen artsen hun patiënten te adviseren wat ze moeten doen wanneer er symptomen van orthostatische hypotensie ontstaan.

*Effect op bloedingen*

Onderzoek met menselijke bloedplaatjes toont aan dat sildenafil de anticoagulerende werking van natriumnitroprusside *in vitro* versterkt. Er is geen informatie beschikbaar omtrent de veiligheid van sildenafil voor patiënten met bloedingstoornissen of een actief peptisch ulcus. Daarom dient sildenafil alleen te worden toegediend aan deze patiënten na zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's.

*Vrouwen*

Sildenamed is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

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

*Invloeden van andere geneesmiddelen op sildenafil*

*In vitro onderzoek:*
Sildenafil wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd 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 inductors van deze iso-enzymen de klaring van sildenafil verhogen.

*In vivo onderzoek:*
Populatiefarmacokinetische analyse van de gegevens uit klinische studies gaf aan dat de sildenafilklaring werd verminderd bij een gelijktijdige toediening van CYP3A4-remmers (zoals ketoconazol, erytromycine en cimetidine). Alhoewel er geen toename van ongewenste voorvallen in deze patiënten werd gezien wanneer sildenafil tegelijkertijd met een CYP3A4-remmer werd toegediend, dient een startdosis van 25 mg te worden overwogen.

Gelijktijdige toediening van de HIV-proteaseremmer ritonavir, die een zeer sterke remmer is van P450, bij een steady state (500 mg tweemaal daags) met sildenafil (100 mg, enkele dosis) resulteerde in een 300% (4-voudige) verhoging van de $C_{max}$ van sildenafil en een 1.000% (11-voudige) verhoging van de AUC van de sildenafil-plasmaspiegels. Na 24 uur waren de plasmaspiegels van sildenafil nog steeds ongeveer 200 ng/ml, vergeleken met ongeveer 5 ng/ml wanneer sildenafil alleen werd toegediend. Dit is in overeenstemming met de uitgesproken effecten van ritonavir op een groot aantal substraten van het cytochroom P450. Sildenafil had geen effect op de farmacokinetiek van ritonavir.

Gebaseerd op deze farmacokinetische resultaten wordt gelijktijdige toediening van sildenafil met ritonavir niet aanbevolen (zie rubriek 4.4) en in geen geval mag de maximale dosis van sildenafil 25 mg per 48 uur overschrijden.

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

Wanneer een enkele 100 mg dosis sildenafil wordt toegediend met erytromycine, een gematigde CYP3A4-remmer, bij steady state (500 mg tweemaal daags, gedurende 5 dagen), werd een stijging van 182% gezien van de systemische sildenafil-blootstelling (AUC). In normale gezonde mannelijke vrijwilligers was er geen bewijs voor een effect van azitromycine (500 mg per dag, gedurende 3 dagen) op de AUC, $C_{max}$, $t_{max}$, eliminatiesnelheidsconstante of de afgeleide halfwaardetijd van sildenafil of zijn belangrijkste circulerende metaboliet. Cimetidine (800 mg), een cytochroom P450- remmer en een niet-specifieke CYP3A4-remmer, veroorzaakte een stijging van de sildenafilplasmaconcentraties met 56%, 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 een lichte stijging van de sildenafil-plasmaspiegels veroorzaken.

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

Alhoewel er niet voor alle geneesmiddelen specifieke interactiestudies zijn uitgevoerd, bleek uit populatiefarmacokinetische analyses geen effect op de farmacokinetiek van sildenafil wanneer gelijktijdig geneesmiddelen werden gegeven uit de groep van CYP2C9-remmers (zoals tolbutamide, warfarine en fenytoïne), van CYP2D6-remmers (zoals selectieve serotonine-heropnameremmers, tricyclische antidepressiva), thiazide- en verwante diuretica, lis- en kaliumsparende diuretica, angiotensine converterend enzymremmers, calciumblokkers, bèta-adrenoreceptorantagonisten of middelen die het CYP450-metabolisme induceren (zoals rifampicine, barbituraten).
In een studie met gezonde mannelijke vrijwilligers leidde gelijktijdige toediening van de endothelinereceptorantagonist, bosentan, (een inductor van CYP3A4 [matig], CYP2C9 en mogelijk ook van CYP2C19) in een steady state (125 mg tweemaal daags) met sildenafil in een steady state (80 mg driemaal daags) tot een afname van 62,6% en 55,4% van respectievelijk de AUC en Cmax van sildenafil. Om die reden wordt verwacht dat gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-inductors zoals rifampicine, grotere afnames van de plasmaconcentraties van sildenafil veroorzaakt.

Nicorandil is een hybride van een kaliumkanaalactivator en nitraat. Door de nitraatcomponent kan de stof een ernstige interactie met sildenafil hebben.

*Invloeden van sildenafil op andere geneesmiddelen*

*<u>In vitro onderzoek:</u>*
Sildenafil is een zwakke remmer van cytochroom P450 in de isovormen 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 ($IC_{50}$ > 150 µM). Gezien de maximale plasmaconcentraties van sildenafil van ongeveer 1 µM na inname van de aanbevolen dosis, is het onwaarschijnlijk dat Sildenamed de klaring zal veranderen van substraten voor deze iso-enzymen.

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

*In vivo onderzoek:*
In overeenstemming met het effect op het stikstofoxide/cGMP mechanisme (zie rubriek 5.1), gaf sildenafil een potentiëring van de hypotensieve effecten van nitraten. Gelijktijdige toediening van middelen die stikstofoxide afgeven of nitraten, in welke vorm dan ook, is daarom gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Riociguat: Preklinische onderzoeken lieten een aanvullend systemisch bloeddrukverlagend effect zien als PDE5-remmers gecombineerd werden met riociguat. In klinische onderzoeken liet riociguat zien de hypotensieve effecten van PDE5-remmers te verhogen. Er was geen bewijs voor een gunstig klinisch effect van de combinatie in de onderzochte populatie. Gelijktijdig gebruik van riociguat met PDE5-remmers waaronder sildenafil, is gecontra-ïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van sildenafil aan patiënten die alfablokkertherapie krijgen kan mogelijk leiden tot symptomatische hypotensie bij enkele individuen die hier gevoelig voor zijn. De kans hierop is het grootst binnen 4 uur na toediening van sildenafil (zie rubrieken 4.2 en 4.4). In drie specifieke geneesmiddelinteractiestudies 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 doxazosinetherapie. In deze studiepopulaties werden gemiddelde additionele bloeddrukdalingen in liggende positie waargenomen van respectievelijk 7/7 mmHg, 9/5 mmHg and 8/4 mmHg en gemiddelde additionele bloeddrukdalingen in stand van respectievelijk 6/6 mmHg, 11/4 mmHg en 4/5 mmHg. Wanneer sildenafil en doxazosine gelijktijdig werden toegediend aan patiënten die stabiel waren ingesteld op doxazosinetherapie, waren er zelden meldingen van patiënten die symptomatische orthostatische hypotensie hadden ondervonden. Deze meldingen omvatten duizeligheid en een licht gevoel in het hoofd, maar geen syncope.

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

Sildenafil (50 mg) versterkte de toename van de bloedingstijd veroorzaakt door acetylsalicylzuur (150 mg) niet.

Sildenafil (50 mg) versterkte het hypotensieve effect van alcohol bij gezonde vrijwilligers met een gemiddelde maximum alcoholconcentratie in bloed van 80 mg/dl niet.

Samenvoegen van de gegevens betreffende de volgende klassen antihypertensiva: diuretica, bètablokkers, ACE-remmers, angiotensine II antagonisten, antihypertensiva (vasodilatoire en centraal werkende), adrenerge neuronblokkers, calciumantagonisten en alfa-adrenerge receptorblokkers gaf geen verschil in het bijwerkingenprofiel van patiënten die sildenafil toegediend kregen in vergelijking met patiënten behandeld met placebo. In een specifieke interactiestudie werd sildenafil (100 mg) gelijktijdig met amlodipine toegediend aan hypertensiepatiënten. Er werd 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 bloeddrukdaling was 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 effect op de steady state-farmacokinetiek van de HIV-proteaseremmers saquinavir en ritonavir, welke beide CYP3A4-substraten zijn.

Bij gezonde mannelijke vrijwilligers leidde sildenafil in een steady state (80 mg driemaal daags) tot een stijging van 49,8% van de AUC van bosentan en een stijging van 42% van de Cmax van bosentan (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 aangevangen bij patiënten die worden behandeld met sacubitril/valsartan.

**4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Sildenamed is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

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

Er zijn geen relevante bijwerkingen met betrekking tot de voortplanting gevonden in studies met ratten en konijnen na orale toediening van sildenafil.

Er trad geen effect op de bewegelijkheid of morfologie van het sperma op na enkelvoudige orale dosissen van 100 mg sildenafil bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 5.1).

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

Sildenafil kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines tebedienen.
Daar duizeligheid en veranderingen van het gezichtsvermogen zijn gerapporteerd in het klinisch onderzoek met sildenafil, dienen patiënten zich bewust te zijn van de manier waarop ze op Sildenamed reageren, voordat zij gaan rijden of machines gaan bedienen.

**4.8 Bijwerkingen**
*Samenvatting van het veiligheidsprofiel*

Het veiligheidsprofiel van Sildenamed is gebaseerd op 9570 patiënten die de aanbevolen dosering ontvingen in 74 dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studies. De vaakst gerapporteerde bijwerkingen in klinische studies bij patiënten die met sildenafil werden behandeld, waren hoofdpijn, blozen, dyspepsie, , verstopte neus, duizeligheid, misselijkheid, opvliegers, visusstoornissen, cyanopsie, en wazig zicht.

Bijwerkingen uit post-marketing surveillance zijn tijdens een geschatte periode >10 jaar bijeengebracht. Aangezien niet alle bijwerkingen aan de Houder van de vergunning voor het in de handel brengen worden gemeld en worden opgenomen in de veiligheidsdatabank, kunnen de frequenties van deze reacties niet betrouwbaar worden vastgesteld.

*Tabel met bijwerkingen*

In onderstaande tabel zijn alle medisch belangrijke bijwerkingen, die optraden in klinische studies met een incidentie groter dan bij placebo, gerangschikt per systeem/orgaanklasse en frequentie (zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 tot <1/10), soms (≥1/1.000 tot <1/100), zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

**Medisch belangrijke bijwerkingen, gerapporteerd met een incidentie groter dan bij placebo in gecontroleerde klinische studies, en medisch belangrijke bijwerkingen, gerapporteerd uit post-marketing surveillance.**

| **Systeem/Orgaanklasse** | **Bijwerkingen** |
|---|---|
| **Infecties en parasitaire aandoeningen** | |
| Soms | rinitis |
| **Immuunsysteemaandoeningen** | |
| Soms | overgevoeligheid |
| **Zenuwstelselaandoeningen** | |
| Zeer vaak | hoofdpijn |
| Vaak | duizeligheid |
| Soms | slaperigheid, hypo-esthesie |
| Zelden | cerebrovasculair accident<br>transiënte ischemische aanvallen, convulsie, herhaald optreden van convulsie, syncope |
| **Oogaandoeningen** | |
| Vaak | afwijkingen in het kleurenzien**, verstoring van het gezichtsvermogen, wazig zien |
| Soms | traanaandoeningen***, oogpijn, fotofobie, fotopsie, oculaire hyperemie, visuele helderheid, conjunctivitis |
| Zelden | non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION), retinale bloedvatocclusie, retinale bloeding, arteriosclerotische retinopathie, retinastoornis, glaucoom, gezichtsvelddefect, diplopie, verminderde reactiesnelheid van de ogen, myopie, asthenopie, drijvende deeltjes in het glasvocht, irisstoornis, mydriase, halo-visus, oogoedeem, oogzwelling, oogstoornis, hyperemie van de conjunctiva, oogirritatie, abnormaal gevoel in het oog, oedeem van het ooglid, sclerale verkleuring |
| **Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen** | |
| Soms | vertigo, tinnitus |
| Zelden | doofheid |
| **Hartaandoeningen** | |
| Soms | tachycardie, hartkloppingen |
| Zelden | plotselinge hartdood*, myocardinfarct, ventriculaire aritmie, atriumfibrilleren, instabiele angina |
| **Bloedvataandoeningen** | |
| Vaak | blozen, opvliegers |
| Zelden | hypertensie, hypotensie |
| **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen** | |
| Vaak | verstopte neus |

| | |
|---|---|
| Soms | epistaxis, sinusverstopping |
| Zelden | dichtgeknepen keel, oedeem in de neus, droge neus |
| **Maagdarmstelselaandoeningen** | |
| Vaak | misselijkheid, dyspepsie |
| Soms | gastro-oesofageale refluxziekte, braken, pijn in de bovenbuik, droge mond |
| Zelden | orale hypo-esthesie |
| **Huid en onderhuidaandoeningen** | |
| Soms | uitslag |
| Zelden | Stevens-Johnson syndroom (SJS)*, toxische epidermale necrolyse (TEN)* |
| **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen** | |
| Soms | myalgie, pijn in de extremiteiten |
| **Nier- en urinewegaandoeningen** | |
| Soms | hematurie |
| **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen** | |
| Zelden | bloeding in de penis, priapisme*, hematospermie, langdurige erectie |
| **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen** | |
| Soms | borstpijn, vermoeidheid, warm gevoel |
| Zelden | geïrriteerdheid |
| **Onderzoeken** | |
| Soms | verhoogde hartslag |

* alleen gemeld tijdens post-marketing surveillance
** afwijkingen van het kleurenzien: chloropsie, chromatopsie, cyanopsie, erythropsie en xanthopsie
*** traanstoornissen: droge ogen, traanvormingsstoornis, toegenomen traanvorming

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 gaven geen toename van de effectiviteit maar verhoogden de incidentie van bijwerkingen (hoofdpijn, blozen, duizeligheid, dyspepsie, verstopte neus en veranderingen van het gezichtsvermogen).

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 geëlimineerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Urologica; Geneesmiddelen gebruikt bij erectiestoornissen. ATC Code: G04B E03.

*Werkingsmechanisme*

Sildenafil is een orale therapie voor erectiestoornissen. In natuurlijke situaties, dat wil zeggen bij seksuele prikkeling, herstelt het een verminderde 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). Deze stof zorgt ervoor dat de gladde spieren in het corpus cavernosum zich ontspannen, waardoor dit zich kan vullen met bloed.

Sildenafil is een krachtige en selectieve remmer van cGMP-specifieke fosfodiësterase van het type 5 (PDE5) in het corpus cavernosum, dat verantwoordelijk is voor de afbraak van cGMP. Sildenafil grijpt perifeer aan bij het verkrijgen van een erectie. Sildenafil heeft geen direct relaxerend effect op geïsoleerd humaan corpus cavernosum-weefsel, maar bevordert het relaxerende 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 cGMP-spiegels 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 betrokken is bij het erectieproces. Het effect op PDE5 is sterker dan op andere bekende fosfodiësterasen. Het is verder 10 keer selectiever voor PDE5 dan voor PDE6, betrokken bij de fototransductie in de retina. Bij 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 4.000 maal selectiever voor PDE5 dan voor PDE3, de cAMP-specifieke fosfodiësterase-isovorm die betrokken is bij de regulering van de cardiale contractiliteit.

*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 werking bij patiënten die een erectie kregen met een rigiditeit van 60% (voldoende voor geslachtsgemeenschap) 25 minuten (bereik: 12-37 minuten). In een aparte RigiScan studie was sildenafil nog in staat een erectie te veroorzaken als reactie op seksuele stimulatie tot 4 à 5 uur na de dosistoediening.

Sildenafil veroorzaakt milde en voorbijgaande verlaging van de bloeddruk, in de meerderheid van de gevallen leidt dit niet tot klinische effecten. De gemiddelde maximale afname in systolische bloeddruk, gemeten in liggende positie, na orale inname van 100 mg sildenafil

was 8,4 mmHg. De overeenkomende verandering in diastolische bloeddruk was 5,5 mmHg, gemeten in liggende positie. Deze afname van de bloeddruk is consistent met het vaatverwijdende effect van sildenafil, mogelijk veroorzaakt door toename van cGMP in het gladde spierweefsel. Eenmalige orale doseringen tot 100 mg sildenafil lieten geen klinisch relevante effecten op het ECG zien bij gezonde vrijwilligers.

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

Bij een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 144 patiënten met erectiestoornissen en een stabiele angina, die hun reguliere anti-angina medicatie (uitgezonderd nitraten) innamen en die werden onderworpen aan fysieke inspanningen totdat een beperkte angina optrad, werden er geen klinisch relevante tijdsverschillen tussen de sildenafil- en de placebogroep opgemeten.

Milde veranderingen van voorbijgaande aard in kleurdiscriminatie (blauw/groen) zijn in sommige gevallen gezien 1 uur na inname van een 100 mg dosis, 2 uur na inname waren deze effecten niet meer meetbaar. Er werd hiervoor gebruik gemaakt van de Farnsworth-Munsell 100 kleurschakeringstest. Het veronderstelde mechanisme voor deze verandering in kleurdiscriminatie is gerelateerd aan de remming van PDE6, wat betrokken is bij de fototransductiecascade van de retina. Sildenafil heeft geen effect op het gezichtsvermogen of contrastgevoeligheid. In een kleinschalige, placebo gecontroleerde studie bij patiënten met vastgestelde maculaire degeneratie op jonge leeftijd (n=9), toonde sildenafil (enkele dosis, 100 mg) geen significante verschillen in de uitgevoerde visuele testen (visuele scherpte, macula onderzoek, kleurdiscriminatie met gesimuleerd verkeerslicht, Humphrey perimeter en fotostress).

Er was geen effect op de motiliteit of de morfologie van het sperma bij gezonde vrijwilligers na een eenmalige orale dosis van 100 mg sildenafil (zie rubriek 4.6).

*Meer informatie over klinisch onderzoek*
In klinisch onderzoek is sildenafil 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 uitgesloten van het klinisch onderzoek: patiënten die net een bekkenoperatie hadden ondergaan, patiënten in de fase na radiotherapie, patiënten met ernstige nier- of leverinsufficiëntie en patiënten met bepaalde cardiovasculaire condities (zie rubriek 4.3).

In studies 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: 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 effectiviteit van sildenafil bleven gehandhaafd gedurende het langetermijnonderzoek.

*Pediatrische populatie*

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft afgezien van de verplichting om de resultaten van onderzoeken met VIAGRA in te dienen voor alle subsets van de pediatrische populatie voor het behandelen van erectiestoornissen. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

*Distributie:*
Het gemiddelde distributievolume tijdens steady-state (Vss) van sildenafil bedraagt 105 l, hetgeen de verdeling over de weefsels aangeeft. Na een enkele orale toediening van 100 mg is de gemiddelde maximale totale plasmaconcentratie van sildenafil ongeveer 440 ng/ml (variatiecoëfficiënt 40%).
Daar sildenafil (en zijn belangrijkste circulerende N-desmethyl-metaboliet) voor 96% plasmaeiwitgebonden is, resulteert dit in een gemiddelde maximale vrije sildenafil plasmaconcentratie van 18 ng/ml (38 nM). De eiwitbinding is onafhankelijk van de totale concentraties van het geneesmiddel.

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

*Biotransformatie:*
Sildenafil wordt voornamelijk gemetaboliseerd door de hepatische microsomale iso-enzymen CYP3A4 (hoofdroute) en CYP2C9 (nevenroute). De belangrijkste circulerende metaboliet ontstaat door N-demethylering van sildenafil. Het fosfodiësterase-selectiviteitsprofiel van deze metaboliet is vergelijkbaar 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 metaboliet zijn ongeveer 40% van de plasma-sildenafilconcentraties. De N-desmethyl-metaboliet wordt verder gemetaboliseerd, met een eliminatiehalfwaardetijd van circa 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 voor het grootste deel als metaboliet in de faeces uitgescheiden (ongeveer 80% van de oraal toegediende dosis) en in mindere mate via de urine (ongeveer 13% van de oraal toegediende dosis).

*Farmacokinetika bij speciale patiëntencategorieën*

*Ouderen:*
Bij gezonde oudere vrijwilligers (65 jaar en ouder) was sprake van een verminderde klaring van sildenafil, resulterend in ongeveer 90% hogere plasmaconcentraties van sildenafil en de actieve Ndesmethyl-metaboliet 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.

*Nierinsufficiëntie:*
Bij vrijwilligers met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring = 30-80 ml/min) veranderde de farmacokinetiek van sildenafil, na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 50 mg niet. De gemiddelde AUC en $C_{max}$ van de N-desmethyl-metaboliet nam toe met respectievelijk maximaal 126% en maximaal 73%, vergeleken met in leeftijd vergelijkbare vrijwilligers zonder nierinsufficiëntie. Door grote inter-individuele variabiliteit zijn deze verschillen echter niet statistisch significant. Bij vrijwilligers met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) verminderde de klaring van sildenafil, wat leidde tot een gemiddelde verhoging van de AUC (100%) en de $C_{max}$ (88%) vergeleken met vrijwilligers van dezelfde leeftijd zonder nierinsufficiëntie. Bovendien zijn de AUC en de $C_{max}$ van de N-desmethyl-metaboliet ook significant verhoogd met respectievelijk 200% en 79%.

*Leverinsufficiëntie:*
Bij vrijwilligers met milde tot matige levercirrose (Child-Pugh- A en B) was de klaring van sildenafil verminderd, wat leidde tot een verhoging van de AUC (84%) en de $C_{max}$ (47%) vergeleken met vrijwilligers van dezelfde leeftijd zonder leverinsufficiëntie. De farmacokinetiek van sildenafil bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is niet onderzocht.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens uit conventionele studies ter bestudering van de farmacologische veiligheid, toxiciteit bij herhaalde doseringen, genotoxiciteit, carcinogeniteit en toxiciteit bij reproductie, brachten geen speciale gevaren voor de mens aan het licht.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
microkristallijne cellulose
calciumwaterstoffosfaat (anhydraat)
natriumcroscarmellose
magnesiumstearaat
povidon

Filmomhulling:
hypromellose
microkristallijne cellulose
titaniumdioxide (E171)
briljante blauw FCF aluminium oppervlakten (E 133)
macrogol stearaat/polyoxyl 40 stearaat
macrogol 6000

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVdC aluminium blisterverpakkingen in kartonnen doosjes met 4, 8, 10, 12, 20 filmomhulde 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

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstraße 27
01309 Dresden
Duitsland

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

RVG 104914

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2012
Datum van laatste verlenging: 13 maart 2017

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 12 mei 2022