1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sildenafil Aurobindo 25 mg, filmomhulde tabletten
Sildenafil Aurobindo 50 mg, filmomhulde tabletten
Sildenafil Aurobindo 100 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg sildenafil (als sildenafilcitraat).
Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg sildenafil (als sildenafilcitraat).
Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg sildenafil (als sildenafilcitraat).

Hulpstof met bekend effect:
Elke 25 mg filmomhulde tablet bevat 1,8 mg lactosemonohydraat.
Elke 50 mg filmomhulde tablet bevat 3,7 mg lactosemonohydraat.
Elke 100 mg filmomhulde tablet bevat 7,3 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Sildenafil Aurobindo 25 mg, filmomhulde tabletten
Wit tot gebroken wit, ronde (diameter 7.1 mm), biconvex filmomhulde tabletten ingeslagen met ‘SL’ aan de ene en ‘25’ en aan de andere kant.

Sildenafil Aurobindo 50 mg, filmomhulde tabletten
Wit tot gebroken wit, ronde (diameter 9,6 mm), biconvex filmomhulde tabletten ingeslagen met 'SL' aan de ene en '50' en aan de andere kant.

Sildenafil Aurobindo 100 mg, filmomhulde tabletten
Wit tot gebroken wit, ronde (diameter 11,2 mm), biconvex filmomhulde tabletten ingeslagen met 'SL' aan de ene en '100' en aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sildenafil Aurobindo is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen mannen met erectiestoornissen, dit is het onvermogen een erectie te krijgen en te behouden, voldoende voor bevredigende seksuele activiteit.

Voor de werkzaamheid van Sildenafil Aurobindo is seksuele prikkeling noodzakelijk.

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 voorafgaand aan seksuele activiteit. Op grond van de effectiviteit en de verdraagbaarheid 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 eenmaal per dag. Wanneer Sildenafil tegelijk met voedsel wordt ingenomen kan, ten opzichte van een nuchtere toestand, het intreden van de werking worden vertraagd (zie rubriek 5.2).

Speciale patiënten

Ouderen
Een aanpassing van de dosering is bij ouderen niet nodig (≥ 65 jaar).

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

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

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

Pediatrische patiënten
Sildenafil 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 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 het 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.

De gelijktijdige toediening van PDE5 remmers, waaronder sildenafil, met guanylaatcyclase stimulatoren, zoals riociguat, is gecontra-indiceerd omdat het 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).

Sildenafil is gecontra-indiceerd bij patiënten met visusverlies in één oog als gevolg van een niet-arterieel 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 gecontra-indiceerd bij: patiënten met ernstige leverfunctiestoornis, 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 retinal 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 multipel systeem atrofie wat zich uit als ernstig gestoorde autonome controle van de bloeddruk.

Sildenafil 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 postmarketingsurveillance gemeld in de tijdsspanne waarin Sildenafil gebruikt werd. De meeste, maar niet alle, van deze patiënten hadden reeds bestaande cardiovasculaire risicofactoren. De meest gemelde voorvallen traden op gedurende of kort na de geslachtgemeenschap, een paar werden gemeld kort na het gebruik van Sildenafil zonder seksuele activiteit. Het is niet mogelijk te bepalen of deze voorvallen direct gerelateerd zijn aan deze of aan 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).

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 sildenafil in combinatie met andere PDE5-remmers, of andere geneesmiddelen ter behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) die sildenafil bevatten (REVATIO), of andere behandelingswijzen van erectiestoornissen zijn niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van dergelijke combinaties 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). Patiënten dient te worden geadviseerd, om in geval van een plotselinge visusstoornis het gebruik van sildenafil 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 bloeding
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 bloedingsstoornissen 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.

De filmomhulling van de tablet bevat lactose. Sildenafil Aurobindo dient niet te worden toegediend aan mannen met zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose-intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

Vrouwen
Sildenafil Aurobindo is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

Sildenafil Aurobindo bevat natrium.
Dit geneesmiddel 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

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 inductoren van deze iso-enzymen de klaring van sildenafil vermeerderen.

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 matige 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 sildenafil plasmaconcentraties 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 gelijktijdige behandeling werd toegepast met middelen 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 converterende enzymremmers, calciumblokkers, bèta-adrenoreceptorantagonisten of middelen die het CYP450-metabolisme induceren (zoals rifampicine, 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 Cmax. 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 nitraat. Door de nitraatcomponent kan de stof leiden tot een ernstige interactie met sildenafil.

Invloeden van sildenafil op andere geneesmiddelen

In-vitro-onderzoek
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 Sildenafil 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 gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Riociguat: Preklinische studies toonden additieve systemische bloeddruk verlagend effect wanneer PDE5-remmers werden gecombineerd met riociguat. In klinische studies is aangetoond dat riociguat de hypotensieve effecten van PDE5-remmers vergroot. Er was geen bewijs van het gunstige klinische effect van de combinatie in de onderzochte populatie. Gelijktijdig gebruik van riociguat met PDE5-remmers, waaronder sildenafil, is gecontra-indiceerd (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 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 effect op de steady state-farmacokinetiek van de HIV-proteaseremmers saquinavir en ritonavir, welke 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% van bosentan Cmax (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

Sildenafil Aurobindo is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.
Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken verricht 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 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

Sildenafil Aurobindo heeft mogelijk een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

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 Sildenafil Aurobindo reageren, voordat zij 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 gerapporteerde 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 postmarketingsurveillance zijn tijdens een geschatte periode >10 jaar bijeengebracht. Aangezien niet alle bijwerkingen aan de vergunninghouder worden gemeld en worden opgenomen in de veiligheidsdatabank, kunnen de frequenties van deze reacties niet betrouwbaar worden vastgesteld.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
In onderstaande tabel 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 (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000).

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Medisch belangrijke bijwerkingen, gerapporteerd met een incidentie groter dan bij placebo in gecontroleerde klinische studies, en medisch belangrijke bijwerkingen gerapporteerd uit postmarketingsurveillance.

Systeem/Orgaanklasse	**Zeer vaak** ***(≥ 1/10)***	**Vaak** ***(≥ 1/100 en <1/10)***	**Soms** ***(≥ 1/1000 en <1/100)***	**Zelden** ***(≥ 1/10000 en <1/1000)***
Infecties en parasitaire aandoeningen			Rinitis	
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheids-reacties	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Slaperigheid, Hypoesthesie	Cerebrovasculair accident, Voorbijgaande ischemische aanval, Convulsie*,

				Herhaald optreden van convulsie*, Syncope
Oogaandoeningen		Afwijkingen in het kleurenzien **, Visusverstoring, Onscherp zien	Traanaandoeningen***, Oogpijn, Fotofobie, Fotopsie, Oculaire hyperemie, Visuele helderheid, Conjunctivitis	Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)*, Retinale bloedvatocclusie*, Retinale bloeding, Arteriosclerotische retinopathie, Retinale stoornis, Glaucoom, Gezichtsvelddefect, Diplopie, Verminderde gezichtsscherpte, Myopie, Asthenopie, Glasvochttroebeling, Irisstoornis, Mydriasis, Halovisie, Oogoedeem, Oogzwelling, Oogaandoening, Conjunctivale hyperemie, Oogirritatie, Abnormaal gevoel in oog, Ooglidoedeem, Sclerale verkleuring
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo, Tinnitus	Doofheid
Hartaandoeningen			Tachycardie, Hartkloppingen	Plotselinge hartdood*, Myocardinfarct, Ventriculaire

				aritmie*, Atrium fibrilleren, Instabiele angina
Bloedvataandoeningen		Blozen, Opvliegers	Hypertensie, hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Verstopte neus	Epistaxis, Sinuscongestie	Dichtgeknepen keel, Neusoedeem, Droge neus
Maagdarmstelselaandoeningen		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	
Voortplantingsstelsel- en 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 gevolg. 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.

Een dubbelblind, placebogecontroleerd belastingsonderzoek beoordeelde 144 patiënten met erectiestoornissen en chronische stabiele angina die regelmatig anti-angina-geneesmiddelen kregen (behalve nitraten). De resultaten toonden geen klinisch relevante verschillen tussen sildenafil en placebo wat betreft tijd tot beperking van de angina.

Milde veranderingen van voorbijgaande aard in kleurdiscriminatie (blauw/groen) zijn in sommige gevallen gezien 1 uur na inname van een 100 mg dosis. Twee 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, placebogecontroleerde studie bij patiënten met vastgestelde maculadegeneratie 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 leverfunctiestoornissen 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 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 effectiviteit van sildenafil bleven gehandhaafd gedurende het langetermijn onderzoek.

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 met 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 (V_{ss}) 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-desmethylmetaboliet) voor 96% plasma-eiwitgebonden 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-vitrowerkzaamheid voor PDE5 van ongeveer 50%. De plasmaconcentraties van deze metaboliet zijn ongeveer 40% van de plasmasildenafilconcentraties. De N-desmethylmetaboliet 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).

Farmacokinetiek 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 N-desmethylmetaboliet 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 nierfunctiestoornis (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-desmethylmetaboliet nam toe tot respectievelijk 126% en 73%, vergeleken met in leeftijd vergelijkbare vrijwilligers zonder nierfunctiestoornissen. Door grote inter-individuele variabiliteit zijn deze verschillen echter niet statistisch significant. Bij vrijwilligers met ernstige nierfunctiestoornissen (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 nierfunctiestoornis. Bovendien zijn de AUC en de C_{max} van de N-desmethylmetaboliet ook significant verhoogd met respectievelijk 200% en 79%.

Leverfunctiestoornissen
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 leverfunctiestoornis. De farmacokinetiek van sildenafil bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen 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 en ontwikkeling brachten geen speciale gevaren voor de mens aan het licht.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Calciumwaterstoffosfaat
Microkristallijne cellulose
Natriumcroscarmellose
Colloïdaal siliciumdioxide watervrij
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:
Lactosemonohydraat
Hypromellose 15cP
Titanium dioxide (E171)
Glyceroltriacetaat

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

Sildenafil Aurobindo filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in heldere PVC/PVDC-Aluminium folie blisterverpakking en HDPE-fles.

Verpakkingsgrootten:
Blisterverpakking:
25 mg: 2, 4, 8, 12 en 24 filmomhulde tabletten
50 en 100 mg: 1, 2, 4, 8, 12 en 24 filmomhulde tabletten

HDPE-fles:
50 mg: 30, 1000 filmomhulde tabletten
100 mg: 30, 500 filmomhulde 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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

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

Sildenafil Aurobindo 25 mg: RVG 118387
Sildenafil Aurobindo 50 mg: RVG 111845
Sildenafil Aurobindo 100 mg: RVG 111846

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning voor 50 mg en 100 mg: 30 juli 2013
Datum van eerste verlening van de vergunning voor 25mg: 15 maart 2017
Datum van verlenging van de vergunning voor 25, 50 en 100 mg: 28 mei 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 20 oktober 2022