

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SILANDYL 25 mg, orodispergeerbare film
SILANDYL 50 mg, orodispergeerbare film
SILANDYL 75 mg, orodispergeerbare film
SILANDYL 100 mg, orodispergeerbare film

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén orodispergeerbare film bevat 35,1 mg sildenafilcitraat, equivalent aan 25 mg sildenafil.
Eén orodispergeerbare film bevat 70,2 mg sildenafilcitraat, equivalent aan 50 mg sildenafil.
Eén orodispergeerbare film bevat 105,3 mg sildenafilcitraat, equivalent aan 75 mg sildenafil.
Eén orodispergeerbare film bevat 140,4 mg sildenafilcitraat, equivalent aan 100 mg sildenafil.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare film.
25 mg: Rechthoekige, flexibele, ondoorzichtige, lichtblauwe filmstrip (30 mm x 15 mm).
50 mg: Vierkante, flexibele, ondoorzichtige, lichtblauwe filmstrip (30 mm x 30 mm).
75 mg: Rechthoekige, flexibele, ondoorzichtige, lichtblauwe filmstrip (30 mm x 45 mm).
100 mg: Rechthoekige, flexibele, ondoorzichtige, lichtblauwe filmstrip (40 mm x 45 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

SILANDYL is geïndiceerd bij volwassen mannen met erectiele disfunctie, het onvermogen een adequate erectie te krijgen of te handhaven tot het einde van de seksuele activiteit.
Voor de werkzaamheid van SILANDYL is seksuele stimulatie vereist.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Gebruik bij volwassenen

De aanbevolen dosis is 50 mg, waar nodig ingenomen ongeveer één uur voorafgaand aan seksuele activiteit.

Op basis van werkzaamheid en verdraagbaarheid kan de dosis tot maximaal 100 mg worden verhoogd of tot 25 mg worden verlaagd. De maximale aanbevolen dosis is 100 mg. De maximale aanbevolen doseringsfrequentie is eenmaal per dag. Als SILANDYL met voedsel wordt ingenomen, kan de aanvang van de activiteit vertraagd zijn in vergelijking met de nuchtere toestand (zie rubriek 5.2).

Bijzondere patiëntenpopulaties

Ouderen

Aanpassingen in de dosering zijn bij ouderen (≥ 65 jaar) niet nodig.

Patiënten met verminderde nierfunctie

De doseringsaanbevelingen beschreven in 'Gebruik bij volwassenen' gelden ook voor patiënten met licht tot matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring = 30-80 ml/min).

Omdat de klaring van sildenafil bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie verminderd is (creatinineklaring < 30 ml/min), dient een dosis van 25 mg te worden overwogen. Op basis van werkzaamheid en verdraagbaarheid kan de dosis indien nodig stapsgewijs naar 50 mg tot maximaal 100 mg worden verhoogd.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Omdat de klaring van sildenafil bij patiënten met leverinsufficiëntie (bv. bij cirrose) verminderd is, dient een dosis van 25 mg te worden overwogen. Op basis van werkzaamheid en verdraagbaarheid kan de dosis indien nodig stapsgewijs naar 50 mg tot maximaal 75 mg en 100 mg worden verhoogd.

Pediatrische patiënten

SILANDYL is niet geïndiceerd voor personen jonger dan 18 jaar.

Gebruik bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken

Met uitzondering van ritonavir waarvoor gecombineerde toediening met sildenafil wordt afgeraden (zie rubriek 4.4), dient een aanvangsdosis van 25 mg te worden overwogen bij patiënten die gelijktijdige behandeling met CYP3A4-remmers krijgen (zie rubriek 4.5).

Om het risico op de ontwikkeling van orthostatische hypotensie tot een minimum te beperken bij patiënten die met alfablokkers worden behandeld, dienen patiënten voorafgaand aan het begin van de sildenafilbehandeling stabiel ingesteld te zijn op alfablokkertherapie. Bovendien dient aanvang van sildenafil bij een dosis van 25 mg te worden overwogen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Wijze van toediening

SILANDYL orodispergeerbare films zijn voor oraal gebruik en worden zonder water ingenomen. Indien gewenst kan SILANDYLook met water worden gebruikt.

De orodispergeerbare film dient in de mond op de tong te worden geplaatst, waar men deze vóór inslikken laat oplossen. De film dient direct na verwijdering uit het sachet te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

In overeenstemming met de bekende effecten ervan op de stikstofmonoxide/cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP)-route (zie rubriek 5.1) werd van sildenafil aangetoond dat het de hypotensieve effecten van nitraten potentieert. De gecombineerde toediening ervan met stikstofmonoxidendonoren (zoals amylnitriet) of nitraten in welke vorm dan ook is daarom gecontra-indiceerd.

De gecombineerde toediening van PDE5-remmers, inclusief sildenafil, met guanylaatcyclasestimulatoren, zoals riociguat, is gecontra-indiceerd, aangezien dit zou kunnen leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.5).

Middelen voor de behandeling van erectiele disfunctie, inclusief sildenafil, dienen niet te worden gebruikt bij mannen voor wie seksuele activiteit afgeraden is (bv. patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen zoals instabiele angina of ernstig hartfalen).

SILANDYL is gecontra-indiceerd bij patiënten die de visus in één oog zijn verloren door niet-arteriële anterieure ischemische opticusneuropathie (NAION), ongeacht of deze episode in verband stond met eerdere blootstelling aan PDE5-remmers (zie rubriek 4.4).

De veiligheid van sildenafil is niet onderzocht in de volgende subgroepen van patiënten en het gebruik ervan is daarom gecontra-indiceerd: ernstig gestoorde leverfunctie, hypotensie (bloeddruk < 90/50 mm Hg), recente voorgeschiedenis van een beroerte of myocardinfarct en bekende erfelijke degeneratieve retina-aandoeningen zoals *retinitis pigmentosa* (een klein deel van deze patiënten heeft genetische aandoeningen van retinale fosfodiësterasen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voordat een farmacologische behandeling wordt overwogen, dient een anamnese te worden afgenomen en een lichamelijk onderzoek te worden verricht om de diagnose van erectiele disfunctie te stellen en mogelijke onderliggende oorzaken te bepalen.

Cardiovasculaire risicofactoren

Voordat met een behandeling voor erectiele disfunctie wordt begonnen, dient de arts de cardiovasculaire toestand van de patiënt te bepalen, omdat met seksuele activiteit een zekere mate van cardiaal risico is geassocieerd. Sildenafil heeft vaatverwijdende eigenschappen die resulteren in milde en voorbijgaande afnames in bloeddruk (zie rubriek 5.1). Voordat sildenafil wordt voorgeschreven, dient de arts zorgvuldig te overwegen of de patiënt met bepaalde onderliggende aandoeningen nadelig zouden kunnen worden beïnvloed door dergelijke vaatverwijdende effecten, met name in combinatie met seksuele activiteit. Patiënten met verhoogde gevoeligheid voor vaatverwijders zijn onder andere mensen met obstructie van uitstroom uit het linkerventrikel (bv. aortastenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie) of met het zeldzame syndroom van multisysteematrofie dat zich manifesteert als ernstig verstoorde autonome controle van de bloeddruk.

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

Na het op de markt brengen zijn tijdelijke ernstige hartaandoeningen in verband gebracht met sildenafil, zoals myocardinfarct (hartaanval), instabiele angina (een type hartaandoening met een beklemmend, drukkend, pijnlijk gevoel op de borst), plotse dood met het hart als oorzaak, ventriculaire aritmie (onregelmatig kloppen van de hartkamers), cerebrovasculaire bloeding (bloeding in de hersenen), transiënte ischemische aanval (TIA), hypertensie (verhoogde bloeddruk) en hypotensie (verlaagde bloeddruk).

De meeste van deze patiënten, maar niet alle, hadden reeds bestaande cardiovasculaire risicofactoren. Van veel voorvallen werd gemeld dat ze optraden tijdens of kort na geslachtsgemeenschap en van enkele werd gemeld dat ze optraden kort na het gebruik van SILANDYL zonder seksuele activiteit. Het is niet mogelijk te bepalen of deze voorvallen direct gerelateerd zijn met deze factoren of met andere factoren.

Priapisme

Middelen voor de behandeling van erectiele disfunctie, inclusief sildenafil, dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met anatomische vervorming van de penis (zoals

angulatie, caverneuze fibrose of de ziekte van Peyronie), of bij patiënten die aandoeningen hebben waardoor ze aanleg kunnen hebben voor priapisme (zoals sikkelcelanemie, multipel myeloom of leukemie).

Bij postmarketingervaring met sildenafil zijn langdurige erecties en priapisme gemeld. In het geval een erectie langer dan 4 uur aanhoudt, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen. Wordt priapisme niet onmiddellijk behandeld, dan zouden schade aan het penisweefsel en blijvend verlies van de potentie het gevolg kunnen zijn.

Gelijktijdig gebruik met andere PDE5-remmers of andere behandelingen voor erectiele disfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van combinaties van sildenafil met andere PDE5-remmers, of andere behandelingen voor pulmonale hypertensie met sildenafil (REVATIO), of andere behandelingen voor erectiele disfunctie zijn niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van dergelijke combinaties niet aanbevolen.

Effecten op het gezichtsvermogen

In verband met de inname van sildenafil en andere PDE5-remmers zijn spontaan gevallen gemeld van defecten aan de visus (zie rubriek 4.8). In verband met de inname van sildenafil en andere PDE5-remmers zijn spontaan en in een observationeel onderzoek gevallen van niet-arteriële anterieure ischemische opticusneuropathie gemeld, een zeldzame aandoening (zie rubriek 4.8). Patiënten dient geadviseerd te worden in het geval van een plotseling visusdefect te stoppen met het gebruik van SILANDYLeN direct een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik met ritonavir

Gecombineerde toediening van sildenafil met ritonavir wordt afgeraden (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik met alfablokkers

Voorzichtigheid is geboden wanneer sildenafil wordt toegediend aan patiënten die een alfablokker gebruiken, omdat de gecombineerde toediening bij enkele daarvoor gevoelige personen kan leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.5). Deze treedt het meest waarschijnlijk op binnen 4 uur na sildenafildosering. Om het risico op de ontwikkeling van orthostatische hypotensie tot een minimum te beperken bij patiënten die met alfablokkers worden behandeld, dienen patiënten voorafgaand aan het begin van de sildenafilbehandeling hemodynamisch stabiel ingesteld te zijn op alfablokkertherapie. Start van de behandeling met sildenafil met een dosis van 25 mg dient te worden overwogen (zie rubriek 4.2). Bovendien dient de arts de patiënt te adviseren wat te doen in het geval van symptomen van orthostatische hypotensie.

Effect na bloeding

Studies met menselijke trombocyten wijzen erop dat sildenafil *in vitro* het antiaggregatie-effect van natriumnitroprusside versterkt. Er bestaat geen veiligheidsinformatie over de toediening van sildenafil aan patiënten met bloedstollingsstoornissen of actieve ulcus pepticum. Daarom dient sildenafil aan deze patiënten alleen na zorgvuldige baten/risicobeoordeling te worden toegediend.

Vrouwen

SILANDYLeN is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op sildenafil

In-vitrostudies

Sildenafilmetabolisme wordt voornamelijk gemedieerd door de cytochroom P450 (CYP)-isovormen 3A4 (belangrijkste route) en 2C9 (ondergeschikte route). Daarom kunnen remmers van deze iso-enzymen sildenafilklaring verminderen en kunnen inductoren van deze iso-enzymen de sildenafilklaring verhogen.

In-vivostudies

Populatiefarmacokinetische analyse van klinische onderzoeksgegevens wees op een vermindering in sildenafilklaring wanneer toegediend in combinatie met CYP3A4-remmers (zoals ketoconazol, erytromycine, cimetidine). Hoewel bij deze patiënten geen verhoogde incidentie van bijwerkingen werd waargenomen, dient bij gelijktijdige toediening van sildenafil met CYP3A4-remmers een aanvangsdosis van 25 mg te worden overwogen.

Gecombineerde toediening van de HIV-proteaseremmer ritonavir, een zeer sterke P450-remmer, resulteerde bij plateau fase (500 mg tweemaal daags) met sildenafil (100 mg enkelvoudige dosis) in een 300% (4-voudige) toename in de C_{max} van sildenafil en een 1000% (11-voudige) toename in de AUC van sildenafil in plasma. Op 24 uur was de plasmaconcentratie van sildenafil nog steeds ongeveer 200 ng/ml, vergeleken met ongeveer 5 ng/ml wanneer alleen sildenafil werd toegediend. Dit is consistent met de duidelijke effecten van ritonavir op een breed bereik van P450-substraten. Sildenafil had geen effect op de farmacokinetiek van ritonavir. Op basis van deze farmacokinetische resultaten wordt gecombineerde toediening van sildenafil met ritonavir afgeraden (zie rubriek 4.4) en de maximale dosis sildenafil dient in ieder geval niet hoger te zijn dan 25 mg binnen 48 uur.

Gecombineerde toediening van de HIV-proteaseremmer saquinavir, een CYP3A4-remmer, resulteerde bij plateau fase (1200 mg driemaal daags) met sildenafil (100 mg enkelvoudige dosis) in een 140% toename in de C_{max} van sildenafil en een 210% toename in de AUC van sildenafil. Sildenafil had geen effect op de farmacokinetiek van saquinavir (zie rubriek 4.2). Sterkere CYP3A4-remmers zoals ketoconazol en itraconazol zullen naar verwachting grotere effecten hebben.

Wanneer met erytromycine, een matige CYP3A4-remmer, bij plateau fase (500 mg tweemaal daags, gedurende 5 dagen) een enkelvoudige dosis van 100 mg sildenafil werd toegediend, was er een 182% toename in systemische blootstelling van sildenafil (AUC). Bij normale gezonde mannelijke vrijwilligers was er geen bewijs voor een effect van azitromycine (500 mg dagelijks gedurende 3 dagen) op de AUC, C_{max}, t_{max}, eliminatiesnelheidsconstante, of erop volgende halfwaardetijd van sildenafil of de belangrijkste circulerende metaboliet ervan. Cimetidine (800 mg), een cytochroom P450-remmer en niet-specifieke CYP3A4-remmer, veroorzaakte bij toediening in combinatie met sildenafil (50 mg) aan gezonde vrijwilligers een 56% toename in de plasmaconcentratie van sildenafil. Grapefruitsap is een zwakke remmer van CYP3A4-metabolisme in de darmwand en kan leiden tot bescheiden toenames in de plasmaconcentratie van sildenafil.

Enkelvoudige doses van antacidum (magnesiumhydroxide/aluminiumhydroxide) hadden geen invloed op de biologische beschikbaarheid van sildenafil.

Hoewel voor geen enkel geneesmiddel specifieke interactiestudies werden uitgevoerd, liet populatiefarmacokinetisch onderzoek geen effect zien van gelijktijdige behandeling op sildenafilfarmacokinetiek wanneer gegroepeerd als CYP2C9-remmers (zoals tolbutamide, warfarine, fenytoïne), CYP2D6-remmers (zoals selectieve serotonine-heropnameremmers, tricyclische

antidepressiva), thiazide en verwante diuretica, lis- en kaliumsparende diuretica, remmers van angiotensine-converterend enzym, calciumkanaalblockers, bèta-adrenoreceptorantagonisten of inductoren van CYP450-metabolisme (zoals rifampicine, barbituraten). In een studie van gezonde mannelijke vrijwilligers resulteerde gecombineerde toediening van de endothelineantagonist bosentan (een inductor van CYP3A4 [matig], CYP2C9 en mogelijk CYP2C19) bij plateaufase (125 mg tweemaal daags) met sildenafil bij plateaufase (80 mg driemaal daags) in 62,6% en 55,4% afname in respectievelijk de AUC en C_{max} van sildenafil. Daarom veroorzaakt gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren, zoals rifampine, naar verwachting grotere afnames in de plasmaconcentratie van sildenafil.

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

Effecten van sildenafil op andere geneesmiddelen

In-vitrostudies

Sildenafil is een zwakke remmer van de cytochroom P450-isovormen 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 (IC₅₀ > 150 microM). Gegeven de piekplasmaconcentratie van sildenafil van ongeveer 1 microM na aanbevolen doses, is het onwaarschijnlijk dat SILANDYL de klaring van substraten van deze iso-enzymen zal veranderen.

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

In-vivostudies

In overeenstemming met de bekende effecten ervan op de stikstofmonoxide/cGMP-route (zie rubriek 5.1) werd van sildenafil aangetoond dat het de hypotensieve effecten van nitraten versterkt. De gecombineerde toediening ervan met stikstofmonoxidendonoren of nitraten in welke vorm dan ook is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Riociguat: preklinisch onderzoek toonde additief systemisch bloeddrukverlagend effect wanneer PDE5-remmers werden gecombineerd met riociguat. In klinisch onderzoek is van riociguat aangetoond dat het de hypotensieve effecten van PDE5-remmers vergroot. Er was geen bewijs voor een gunstig klinisch effect van de combinatie in de bestudeerde populatie. Gelijktijdig gebruik van riociguat met PDE5-remmers, inclusief sildenafil, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van sildenafil aan patiënten die met een alfablokker worden behandeld, kan bij enkele daarvoor gevoelige personen leiden tot symptomatische hypotensie. Dit treedt het meest waarschijnlijk op binnen 4 uur na sildenafil dosering (zie rubrieken 4.2 en 4.4). In drie specifieke geneesmiddel-geneesmiddelinteractiestudies werden gelijktijdig de alfablokker doxazosine (4 mg en 8 mg) en sildenafil (25 mg, 50 mg of 100 mg) toegediend aan patiënten met benigne prostaathyperplasie (BPH) die op doxazosinetherapie waren gestabiliseerd.

In deze onderzoekspopulaties werden gemiddelde additionele verlagingen van de liggende bloeddruk van 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg en 8/4 mm Hg, en gemiddelde additionele verlagingen van staande bloeddruk van 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg en 4/5 mm Hg waargenomen. Wanneer sildenafil en doxazosine gelijktijdig werden toegediend aan patiënten die waren gestabiliseerd op doxazosinetherapie, waren er zeldzame meldingen van patiënten die symptomatische orthostatische hypotensie hadden. Deze meldingen omvatten duizeligheid en licht gevoel in het hoofd, maar geen syncope.

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

Sildenafil (50 mg) versterkte de toename in bloedingstijd die wordt veroorzaakt door acetylsalicylzuur (150 mg) niet.

Sildenafil (50 mg) versterkte de hypotensieve effecten van alcohol bij gezonde vrijwilligers met een gemiddelde maximale alcoholspiegel van 80 mg/dl in het bloed niet.

Combineren van de volgende klassen van antihypertensieve medicatie liet geen verschil zien in het bijwerkingenprofiel bij patiënten die sildenafil gebruikten in vergelijking met placebobehandeling: diuretica, bètablokkers, ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten, antihypertensieve geneesmiddelen (vaatverwijder en centraal werkend), adrenerge neuronblokkers, calciumkanaalblokkers en alfa-adrenoreceptorblokkers. In een specifieke interactiestudie, waar bij hypertensieve patiënten sildenafil (100 mg) gecombineerd werd toegediend met amlodipine, was er een additionele verlaging in de liggende systolische bloeddruk van 8 mm Hg. De corresponderende additionele verlaging in liggende diastolische bloeddruk was 7 mm Hg. Deze additionele bloeddrukverlagingen waren van eenzelfde grootte als die bij gezonde vrijwilligers die alleen sildenafil werd toegediend (zie rubriek 5.1).

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

SILANDYL is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

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

De resultaten van onderzoek bij ratten en konijnen duiden niet op belangrijke schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit na orale toediening van sildenafil.

Er was geen effect op de motiliteit of morfologie van spermatozoa 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

Er zijn geen onderzoeken verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Omdat bij klinische studies met sildenafil duizeligheid en een veranderde visus werden gemeld, dienen patiënten zich bewust te zijn van hun reacties op SILANDYL voordat ze gaan autorijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van sildenafil is gebaseerd op 9570 patiënten in 74 dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies. De vaakst gemelde bijwerkingen bij klinische studies onder met sildenafil behandelde patiënten waren hoofdpijn, roodheid van de huid, dyspepsie, neuscongestie, duizeligheid, misselijkheid, opvliegers, visuele stoornis, cyanopsie en wazig zien.

Er zijn bijwerkingen uit postmarketingsurveillance verzameld die een geschatte periode > 10 jaar bestrijken. Omdat niet alle bijwerkingen aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen worden gemeld en in de veiligheidsgegevensbank worden opgenomen, kan de frequentie van deze bijwerkingen niet op betrouwbare wijze worden bepaald.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de tabel hieronder zijn alle medisch belangrijke bijwerkingen, die in klinische studies optraden bij een incidentie hoger dan placebo, ingedeeld per systeem/orgaanklasse en frequentie (zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)).

Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen in volgorde van afnemende ernst vermeld.

Tabel 1: medisch belangrijke bijwerkingen gemeld bij een incidentie hoger dan placebo in gecontroleerde klinische studies en medisch belangrijke bijwerkingen gemeld via postmarketingsurveillance

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	Rhinitis
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms	Overgevoeligheid
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Vaak	Duizeligheid
Soms	Somnolentie, hypo-esthesie
Zelden	Cerebrovasculair accident Transiënte ischemische aanval, insult*, het opnieuw optreden van een insult*, syncope
Oogaandoeningen	
Vaak	Visuele stoornis, visuele kleurvervorming**, wazig zien
Soms	Conjunctivitis, visuele helderheid, oculaire hyperemie, fotofobie, fotopsie, oogpijn, stoornissen traanvorming***
bij de	
Zelden	Niet-arteriële anterieure ischemische opticusneuropathie (NAION)*, retinale vasculaire occlusie*, retinale bloeding, arteriosclerotische retinopathie, retina-aandoening, glaucoom, gezichtsvelddefect, diplopie, verminderde

visusscherpte, myopie, asthenopie, zwevende deeltjes in het glasvocht, irisaandoening, mydriasis, halo's zien, oogedeem, oogzwellings, oogaandoening, conjunctivale hyperemie, oogirritatie, abnormaal gevoel in het oog, ooglidoedeem, verkleuring van de sclera

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms

Vertigo, tinnitus

Zelden

Doofheid

Hartaandoeningen

Soms

Palpitaties, tachycardie

Zelden

Plotse hartdood*, myocardinfarct, ventriculaire aritmie*, atriumfibrillatie, instabiele angina

Bloedvataandoeningen

Vaak

Roodheid van de huid, opvliegers

Soms

Hypertensie, hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak

Neuscongestie

Soms

Epistaxis, sinuscongestie

Zelden

Bekneld gevoel van de keelstreek, neusoedeem, Droge neus

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak

Misselijkheid, dyspepsie

Soms

Gastro-oesofageale refluxziekte, pijn in de bovenbuik, braken, droge mond

Zelden

Hypo-esthesie oraal

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms

Huiduitslag

Zelden

Stevens-Johnson-syndroom (SJS)*, toxische epidermale necrolyse (TEN)*

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms

Myalgie, pijn in extremiteit

Nier- en urinewegaandoeningen

Soms

Hematurie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden

Hemospermie, penisbloeding, priapisme*, erectie toegenomen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms

Pijn op de borst, vermoeidheid, het warm hebben

Zelden

Prikkelbaarheid

Onderzoeken

Soms

Verhoogde hartslag

*Alleen gemeld tijdens postmarketingsurveillance

**Visuele kleurvervormingen: chloropsie, chromopsie, cyanopsie, erytropsie en xanthopsie

***Stoornissen bij de traanvorming: droge ogen, verstoorde traanvorming en verhoogde 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 studies met vrijwilligers met enkelvoudige doses tot maximaal 800 mg waren bijwerkingen vergelijkbaar met die bij lagere doses, maar de incidentie en ernst waren verhoogd. Doses van 200 mg resulteerden niet in verhoogde werkzaamheid, maar de incidentie van bijwerkingen (hoofdpijn, roodheid van de huid, duizeligheid, dyspepsie, neuscongestie, gewijzigde visus) was verhoogd.

In gevallen van overdosering dienen waar nodig standaard ondersteunende maatregelen te worden genomen. Van nierdialyse wordt niet verwacht dat het de klaring versnelt, omdat sildenafil in hoge mate aan plasma-eiwitten is gebonden en niet in de urine wordt geëlimineerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: urologica; middelen bij erectiestoornis, ATC-code: G04BE03.

Werkingsmechanisme

Sildenafil is een orale behandeling voor erectiele disfunctie. In de natuurlijke setting, d.w.z. met seksuele stimulatie, herstelt het de verminderde erectiele functie door de bloedstroom naar de penis te verhogen.

Het fysiologische mechanisme dat verantwoordelijk is voor de erectie van de penis, omvat het vrijkomen van stikstofmonoxide (NO) in het corpus cavernosum tijdens seksuele stimulatie. Stikstofmonoxide activeert vervolgens het enzym guanylaatcyclase, wat resulteert in een verhoogde concentratie cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP), met ontspanning van gladde spieren in het corpus cavernosum tot gevolg, waardoor bloed naar binnen kan stromen.

Sildenafil is een sterke en selectieve remmer van cGMP-specifiek fosfodiësterase type 5 (PDE5) in het corpus cavernosum, waar PDE5 verantwoordelijk is voor afbraak van cGMP. Sildenafil heeft een perifere plaats van werking op erecties. Sildenafil heeft geen direct ontspannend effect op geïsoleerd menselijk corpus cavernosum, maar versterkt op krachtige wijze het ontspannende effect van NO op dit weefsel. Wanneer de NO/cGMP-route wordt geactiveerd, zoals gebeurt bij seksuele stimulatie, resulteert remming van PDE5 door sildenafil in een verhoogde cGMP-concentratie in het corpus cavernosum. Daarom is seksuele stimulatie vereist om sildenafil de beoogde bevorderlijke farmacologische effecten te laten produceren.

Farmacodynamische effecten

Studies hebben *in vitro* aangetoond dat sildenafil selectief is voor PDE5, dat betrokken is bij het erectieproces. Het effect ervan is sterker op PDE5 dan op andere bekende fosfodiësterasen. Er is een 10-voudige selectiviteit boven PDE6 dat betrokken is bij de fototransductieroute in de retina. Bij maximale aanbevolen doses is er een 80-voudige selectiviteit boven PDE1, en meer dan 700-voudig boven PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 en 11. In het bijzonder heeft sildenafil een meer dan 4000-voudige selectiviteit voor PDE5 boven PDE3, de cAMP-specifieke fosfodiësterase-isovorm die betrokken is bij de controle van de contractiliteit van het hart.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Twee klinische studies werden specifiek ontworpen om het tijds kader na dosering te bepalen waarin sildenafil in respons op seksuele stimulatie een erectie zou kunnen produceren. Bij een penisplethysmografiestudie (RigiScan) van nuchtere patiënten was op sildenafil de mediane tijd tot aanvang voor degenen die erecties van 60% stijfheid verkregen (voldoende voor geslachtsgemeenschap) 25 minuten (bereik 12-37 minuten). In een afzonderlijke RigiScan-studie was sildenafil 4-5 uur na dosering nog steeds in staat in respons op seksuele stimulatie een erectie te produceren.

Sildenafil veroorzaakt milde en voorbijgaande afnames in bloeddruk die zich, in de meerderheid van de gevallen, niet vertalen in klinische effecten. De gemiddelde maximale afname in liggende systolische bloeddruk na een orale dosering van 100 mg sildenafil was 8,4 mm Hg. De corresponderende verandering in liggende diastolische bloeddruk was 5,5 mm Hg. Deze afnames in bloeddruk zijn consistent met de vaatverwijdende effecten van sildenafil, waarschijnlijk door een verhoogde concentratie cGMP in vasculaire gladde spieren.

Enkelvoudige orale doses sildenafil tot maximaal 100 mg produceerden bij gezonde vrijwilligers geen klinisch relevante effecten op het ECG.

In een studie naar de hemodynamische effecten van een enkelvoudige orale dosis van 100 mg sildenafil bij 14 patiënten met ernstige kransslagaderziekte (> 70% stenose van ten minste één kransslagader) nam de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk in rust met respectievelijk 7% en 6% af in vergelijking met baseline. De gemiddelde pulmonale systolische bloeddruk nam met 9% af. Sildenafil liet geen effect op het hartminuutvolume zien en verminderde de bloedstroom door de gestenoseerde kransslagaders niet.

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde inspanningstest werden 144 patiënten met erectiele disfunctie en chronische stabiele angina beoordeeld die regelmatig geneesmiddelen tegen angina kregen (behalve nitraten). De resultaten lieten geen klinisch relevante verschillen in tijd zien tussen sildenafil en placebo tot beperkende angina.

Bij enkele proefpersonen werden met gebruik van de Farnsworth-Munsell 100-kleurentest op 1 uur na een dosis van 100 mg milde en voorbijgaande verschillen in kleuronderscheid (blauw/groen) waargenomen, zonder evidente effecten 2 uur na dosering. Het vermoedelijke mechanisme voor deze verandering in kleuronderscheiding is gerelateerd met de remming van PDE6, dat betrokken is bij de fototransductiecascade van de retina. Sildenafil heeft geen effect op visusscherpte of contrastgevoeligheid. In een kleine placebogecontroleerde studie met patiënten met gedocumenteerde juveniele maculadegeneratie (n=9) liet sildenafil (enkelvoudige dosis, 100 mg) geen significante veranderingen in de uitgevoerde visustests zien (visusscherpte, Amsler-raster, kleuronderscheid met gesimuleerd verkeerslicht, Humphrey-perimeter en lichtstress).

Er was geen effect op de motiliteit of morfologie van spermatozoa na enkelvoudige orale doses van 100 mg sildenafil bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.6).

Overige informatie over klinische studies

In klinische studies werd sildenafil aan meer dan 8000 patiënten in de leeftijd van 19-87 jaar toegediend. De volgende patiëntengroepen waren vertegenwoordigd: ouderen (19,9%), patiënten met hypertensie (30,9%), diabetes mellitus (20,3%), ischemische hartziekte (5,8%), hyperlipidemie (19,8%), ruggenmergletsel (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 geëxcludeerd van klinische studies: patiënten met bekkenchirurgie, patiënten na radiotherapie, patiënten met ernstig verminderde nier- of leverfunctie en patiënten met bepaalde cardiovasculaire aandoeningen (zie rubriek 4.3).

In studies met vaste doses was het aandeel patiënten dat meldde dat behandeling hun erectie verbeterde, 62% (25 mg), 74% (50 mg) en 82% (100 mg) in vergelijking met 25% op placebo. In gecontroleerde klinische studies was het percentage waar behandeling werd afgebroken vanwege sildenafil laag en vergelijkbaar met placebo.

Over alle studies was het aandeel patiënten dat op sildenafil verbetering meldde als volgt: psychogene erectiele disfunctie (84%), gemengde erectiele disfunctie (77%), organische erectiele disfunctie (68%), ouderen (67%), diabetes mellitus (59%), ischemische hartziekte (69%), hypertensie (68%), TURP (61%), radicale prostatectomie (43%), ruggenmergletsel (83%), depressie (75%). De veiligheid en werkzaamheid van sildenafil bleven in langdurige studies 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 SILANDYL in alle subgroepen van pediatrie patiënten voor de behandeling van erectiele disfunctie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Sildenafil wordt snel geabsorbeerd. Maximale waargenomen plasmaconcentratie wordt bereikt binnen 30 tot 120 minuten (mediaan 60 minuten) na orale dosering bij nuchtere toestand. De gemiddelde absolute orale biologische beschikbaarheid is 41% (bereik 25-63%). Na orale dosering van sildenafil nemen AUC en C_{max} over het aanbevolen dosisbereik (25-100 mg) evenredig toe met de dosis.

Wanneer sildenafil met voedsel wordt ingenomen, wordt de absorptiesnelheid met een gemiddelde vertraging in t_{max} van 60 minuten en een gemiddelde reductie in C_{max} van 29% verlaagd.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume (V_d) bij de plateau fase voor sildenafil is 105 l, wat wijst op distributie naar de weefsels. Na een enkelvoudige orale dosis van 100 mg is de gemiddelde maximale totale plasmaconcentratie van sildenafil ongeveer 440 ng/ml (CV 40%). Omdat sildenafil (en de belangrijkste circulerende N-desmethylmetabool ervan) voor 96% is gebonden aan plasma-eiwitten, resulteert dit in de gemiddelde maximale vrije plasmaconcentratie voor sildenafil van 18 ng/ml (38 nM). Eiwitbinding is onafhankelijk van totale geneesmiddelconcentratie.

Bij gezonde vrijwilligers die sildenafil kregen (enkelvoudige dosis van 100 mg), was 90 minuten na dosering minder dan 0,0002% (gemiddelde 188 ng) van de toegediende dosis in ejaculaat aanwezig.

Biotransformatie

Sildenafil wordt hoofdzakelijk door de microsomale iso-enzymen in de lever CYP3A4 (belangrijkste route) en CYP2C9 (ondergeschikte route) geklaard. De belangrijkste circulerende metaboliet resulteert uit N-demethylering van sildenafil.

Deze metaboliet heeft een fosfodiësteraseselectiviteitsprofiel dat vergelijkbaar is met sildenafil, en een *in vitro* sterkte voor PDE5 die ongeveer 50% van die van het moedergeneesmiddel is. Plasmaconcentratie van deze metaboliet is ongeveer 40% van die van sildenafil. De N-desmethylmetaboliet wordt verder gemetaboliseerd, met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 4 uur.

Eliminatie

De totale lichaamsklaring van sildenafil is 41 l/uur met een resulterende terminale halfwaardetijd van 3-5 uur. Na orale dan wel intraveneuze toediening wordt sildenafil in de vorm van metabolieten hoofdzakelijk in de feces (ongeveer 80% van de toegediende orale dosis) en in mindere mate in de urine (ongeveer 13% van de toegediende orale dosis) uitgescheiden.

Farmacokinetiek bij bijzondere patiëntengroepen

Ouderen

Gezonde, oudere vrijwilligers (65 jaar of ouder) hadden een verminderde klaring van sildenafil, wat resulteerde in een ongeveer 90% hogere plasmaconcentratie van sildenafil en de werkzame N-desmethylmetaboliet in vergelijking met die bij gezonde jongere vrijwilligers (18-45 jaar). Vanwege de door leeftijd veroorzaakte verschillen in plasma-eiwitbinding was de corresponderende toename in plasmaconcentratie vrij sildenafil ongeveer 40%.

Nierinsufficiëntie

Bij vrijwilligers met licht tot matig verminderde nierfunctie (creatinineklaring = 30-80 ml/min) was de farmacokinetiek van sildenafil na een enkelvoudige orale dosis van 50 mg niet gewijzigd. De gemiddelde AUC en C_{max} van de N-desmethylmetaboliet nam respectievelijk 126% en 73% toe in vergelijking met vrijwilligers van dezelfde leeftijd zonder verminderde nierfunctie. Vanwege de hoge variabiliteit tussen proefpersonen waren deze verschillen echter niet statistisch significant. Bij vrijwilligers met ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min) was de klaring van sildenafil verlaagd, wat resulteerde in gemiddelde toenames in AUC en C_{max} van respectievelijk 100% en 88% in vergelijking met vrijwilligers van dezelfde leeftijd zonder verminderde nierfunctie. Bovendien waren de AUC- en C_{max}-waarden van de N-desmethylmetaboliet met respectievelijk 200% en 79% significant verhoogd.

Leverinsufficiëntie

Bij vrijwilligers met milde tot matige levercirrose (Child-Pugh A en B) was de klaring van sildenafil verlaagd, wat resulteerde in toenames in AUC (84%) en C_{max} (47%) in vergelijking met vrijwilligers van dezelfde leeftijd zonder verminderde leverfunctie. De farmacokinetiek van sildenafil bij patiënten met ernstig verminderde leverfunctie 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

Maltodextrine, glycerol, polysorbaat 20, propyleenglycolmonocaprylaat, polyvinylacetaatdispersie 30%, citroen- en grapefruitsmaken (essentiële olie van citroen, citral, linalool, essentiële olie van grapefruit, essentiële olie van sinaasappel, nootkaton, gebutyleerd hydroxyanisool E320, ascorbinezuur E300, maltodextrine, Arabische gom E414), sucralose, titaandioxide, indigotine.

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 wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke orodispergeerbare film is verpakt in een sachet van PET/folie-extrusielaminaat

Verpakkingsgrootten van 2, 4, 8 of 12 orodispergeerbare films.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

IBSA Farmaceutici Italia S.r.l
Via Martiri di Cefalonia 2
26900 Lodi – ITALIË

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

SILANDYL 25 mg, orodispergeerbare film	RVG 117102
SILANDYL 50 mg, orodispergeerbare film	RVG 117103
SILANDYL 75 mg, orodispergeerbare film	RVG 117104
SILANDYL 100 mg, orodispergeerbare film	RVG 117105

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 september 2016

Datum van laatste verlenging: 26 december 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 6 oktober 2022