1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sildenafil Teva 20 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg sildenafil (als citraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte, ongeveer 6,5 mm, biconvexe ronde filmomhulde tabletten, aan de ene zijde gemerkt met “20” en onbedrukt aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen
Behandeling van volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie, geclassificeerd als WHO functionele-klasse II en III, om het inspanningsvermogen te verbeteren. Werkzaamheid is aangetoond bij primaire pulmonale hypertensie en pulmonale hypertensie geassocieerd met bindweefselziekte.

Pediatrische patiënten
Behandeling van pediatrische patiënten van 1 tot 17 jaar met pulmonale arteriële hypertensie. Werkzaamheid in termen van verbetering van het inspanningsvermogen of van pulmonale hemodynamiek is aangetoond bij primaire pulmonale hypertensie en bij pulmonale hypertensie geassocieerd met congenitale hartziekte (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient alleen geïnitieerd en gecontroleerd te worden door een arts die ervaring heeft in de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. In geval van klinische verslechtering ondanks de behandeling met Sildenafil Teva 20 mg, dienen alternatieve therapieën te worden overwogen.

Dosering

Volwassenen
De aanbevolen dosering is 20 mg driemaal daags. Artsen dienen patiënten die vergeten zijn Sildenafil Teva 20 mg in te nemen te adviseren om zo snel mogelijk een dosis in te nemen en daarna door te gaan met de normale dosis. Patiënten dienen geen dubbele dosis in te nemen om een vergeten dosis in te halen.

Pediatrische patiënten (van 1 jaar tot 17 jaar)
Voor pediatrische patiënten van 1 tot 17 jaar is de aanbevolen dosering bij patiënten ≤ 20 kg driemaal daags 10 mg en voor patiënten > 20 kg driemaal daags 20 mg. Hogere doses dan aanbevolen dienen niet te worden gebruikt bij pediatrische patiënten met PAH (zie ook rubrieken 4.4 en 5.1). De 20 mg tablet dient niet te worden gebruikt in gevallen waarin 10 mg driemaal daags aan jongere patiënten dient te worden toegediend. Er zijn andere farmaceutische vormen beschikbaar om toe te dienen aan patiënten ≤ 20 kg en aan andere jongere patiënten die niet in staat zijn om tabletten door te slikken.

Patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken
In het algemeen dienen doseringsaanpassingen alleen te worden toegepast na een zorgvuldig voordelen-risico's onderzoek. Een verlaging van de dosering naar 20 mg tweemaal daags dient te worden overwogen indien sildenafil wordt toegediend aan patiënten die al worden behandeld met CYP3A4-remmers zoals erytromycine of saquinavir. Een verlaging van de dosering naar 20 mg eenmaal daags wordt aanbevolen in geval van gelijktijdige toediening van sterkere CYP3A4-remmers zoals claritromycine, telitromycine en nefazodon. Voor het gebruik van sildenafil met de krachtigste CYP3A4-remmers, zie rubriek 4.3. Doseringsaanpassingen van sildenafil kunnen nodig zijn bij gelijktijdige toediening van CYP3A4-inductoren (zie rubriek 4.5).

Speciale patiëntgroepen

Ouderen (≥ 65 jaar)
Dosisaanpassingen zijn niet nodig bij ouderen. De klinische werkzaamheid zoals gemeten door middel van de 6-minuten loopafstand, zou minder kunnen zijn bij oudere patiënten.

Verminderde nierfunctie
Aanpassing van de startdosering is niet nodig bij patiënten met verminderde nierfunctie, inclusief ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min). Een verlaging van de dosering naar 20 mg tweemaal daags dient alleen te worden overwogen als de behandeling niet goed wordt verdragen en na een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's.

Verminderde leverfunctie
Aanpassing van de startdosering is bij patiënten met verminderde leverfunctie (Child-Pugh klasse A en B) niet nodig. Een verlaging van de dosering naar 20 mg tweemaal daags dient alleen te worden overwogen als de behandeling niet goed wordt verdragen en na een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's.
Sildenafil Teva 20 mg is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klasse C) (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten (kinderen jonger dan 1 jaar en neonaten)
Buiten de geregistreerde indicaties mag sildenafil niet worden gebruikt bij neonaten met aanhoudende pulmonale hypertensie van de pasgeborene aangezien de voordelen niet opwegen tegen de risico's (zie rubriek 5.1). De veiligheid en werkzaamheid van Sildenafil Teva 20 mg bij andere aandoeningen bij kinderen jonger dan 1 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Stopzetten van de behandeling:
Beperkte gegevens suggereren dat het abrupt stoppen met Sildenafil Teva 20 mg niet geassocieerd wordt met een rebound-verslechtering van pulmonale arteriële hypertensie. Om echter het mogelijke optreden van plotselinge klinische verslechtering na de stopzetting te vermijden, dient een geleidelijke doseringsvermindering te worden overwogen. Extra controle wordt aanbevolen tijdens de periode van afbouwen.

Wijze van toediening
Sildenafil Teva 20 mg is enkel voor oraal gebruik. De tabletten dienen ongeveer om de 6 tot 8 uur te worden ingenomen, met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

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

Gelijktijdige toediening met stikstofoxide-donoren (zoals amylnitriet) of nitraten in welke vorm dan ook vanwege de hypotensieve effecten van nitraten (zie rubriek 5.1).

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

Combinatie met de sterkste CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) (zie rubriek 4.5).

Patiënten met visusverlies in één oog als gevolg van een niet-arteriële anterieure ischemische optische neuropathie ("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 bestudeerd in de volgende subgroepen van patiënten en het gebruik ervan is daarom gecontra-indiceerd:
Ernstige leverfunctiestoornissen,
Recent doorgemaakte beroerte of myocardinfarct,
Ernstige hypotensie (bloeddruk < 90/50 mmHg) bij aanvang.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De werkzaamheid van Sildenafil Teva 20 mg is niet vastgesteld bij patiënten met ernstige pulmonale arteriële hypertensie (functionele klasse IV). Indien de klinische situatie verslechtert, dienen therapieën die aanbevolen zijn bij het ernstige stadium van de ziekte (bijv. epoprostenol) overwogen te worden (zie rubriek 4.2). De voordeel-risico-balans van sildenafil is niet vastgesteld bij patiënten die in functionele WHO-klasse-I van pulmonale arteriële hypertensie ingedeeld zijn.

Er zijn studies uitgevoerd met sildenafil bij vormen van pulmonale arteriële hypertensie gerelateerd aan primaire (idiopathische), bindweefselziekte of congenitale hartziekte geassocieerde vormen van PAH (zie rubriek 5.1). Het gebruik van sildenafil bij andere vormen van PAH wordt niet aanbevolen.

In het pediatrische lange termijn-extensieonderzoek werd een toename gezien in het aantal sterfgevallen bij patiënten die doses kregen die hoger waren dan de aanbevolen dosis. Daarom dienen hogere doses dan aanbevolen doses niet te worden toegediend aan pediatrische patiënten met PAH (zie ook rubrieken 4.2 en 5.1).

Retinitis pigmentosa
De veiligheid van sildenafil is niet bestudeerd bij patiënten van wie bekend is dat ze erfelijke degeneratieve afwijkingen van de retina hebben, zoals *retinitis pigmentosa* (een minderheid van deze patiënten heeft genetische afwijkingen van de fosfodiësterasen in de retina) en het gebruik ervan wordt daarom niet aanbevolen.

Vaatverwijdende werking
Bij het voorschrijven van sildenafil dienen artsen zorgvuldig te overwegen of patiënten met bepaalde onderliggende aandoeningen negatieve effecten zouden kunnen ondervinden door de lichte tot matige vaatverwijdende effecten van sildenafil, bijvoorbeeld patiënten met hypotensie, patiënten met vochtdepletie, ernstige linkerventrikel outflow-obstructie of autonome disfunctie (zie rubriek 4.4).

Cardiovasculaire risicofactoren
Tijdens de post-marketing-periode van sildenafil bij erectiestoornissen zijn ernstige cardiovasculaire voorvallen, waaronder myocardinfarct, instabiele angina pectoris, plotselinge hartdood, ventriculaire aritmie, cerebrovasculaire hemorragie, TIA, hypertensie en hypotensie gerapporteerd in tijdelijke associatie met het gebruik van sildenafil. De meeste, maar niet alle, van deze patiënten hadden reeds aanwezige cardiovasculaire risicofactoren. Van vele van deze voorvallen werd gemeld dat zij tijdens of kort na de geslachtsgemeenschap optraden en van enkele werd gemeld dat zij vlak na het gebruik van sildenafil optraden zonder dat daarbij seksuele activiteit plaatsvond. Het is niet mogelijk om vast te stellen of deze voorvallen direct verband houden met deze factoren of met andere factoren.

Priapisme
Sildenafil dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met anatomische misvormingen van de penis (zoals angulatie, caverneuze fibrose of de ziekte van Peyronie), of bij patiënten met aanleg voor priapisme (zoals bij sikkelcelanemie, multipel myeloom of leukemie).
Uit postmarketingervaring met sildenafil zijn lang aanhoudende erecties en priapisme gemeld. Indien 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 (zie rubriek 4.8).

Vaso-occlusieve crises bij patiënten met sikkelcelanemie
Sildenafil dient niet gebruikt te worden bij patiënten met secundaire pulmonale hypertensie als gevolg van sikkelcelanemie. In een klinische studie werden meer voorvallen van vaso-occlusieve crises gemeld waarbij ziekenhuisopname noodzakelijk was bij patiënten die sildenafil kregen dan bij degenen die een placebo ontvingen, hetgeen leidde tot het voortijdig stopzetten van deze studie.

Visuele bijwerkingen
Gevallen van visusstoornissen zijn spontaan gemeld in verband met de inname van sildenafil en andere PDE5-remmers. Gevallen van niet-arteriële anterieure ischemische optische neuropathie, een zeldzame aandoening, zijn spontaan en in een observationele studie gemeld in verband met de inname van sildenafil en andere PDE5-remmers (zie rubriek 4.8). In het geval van een plotselinge visusstoornis moet de behandeling onmiddellijk worden gestopt en een alternatieve behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.3).

Alfablokkers
Voorzichtigheid wordt aangeraden indien sildenafil wordt toegediend aan patiënten die een alfablokker gebruiken, aangezien de gelijktijdige toediening kan leiden tot symptomatische hypotensie bij daarvoor gevoelige personen (zie rubriek 4.5). Om de mogelijkheid op de ontwikkeling van orthostatische hypotensie te verkleinen, dienen de patiënten hemodynamisch stabiel te zijn ingesteld op alfablokkers voordat wordt gestart met de behandeling met sildenafil. Artsen dienen hun patiënten te adviseren hoe ze moeten handelen in geval van symptomen van orthostatische hypotensie.

Bloedingsstoornissen
Uit onderzoek met menselijke bloedplaatjes blijkt dat sildenafil *in vitro* het antiaggregatie-effect van natriumnitroprusside versterkt. Er zijn geen gegevens bekend over de veiligheid van sildenafil bij patiënten met bloedingsstoornissen of actieve ulcus pepticum. Daarom dient toediening van sildenafil aan deze patiënten alleen te geschieden na zorgvuldig onderzoek van de voordelen tegen de risico's.

Vitamine-K-antagonisten
Bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie kan er mogelijk een verhoogd risico zijn op bloedingen wanneer sildenafil wordt gestart bij patiënten die reeds een vitamine-K-antagonist gebruiken, met name bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie als gevolg van bindweefselziekte.

Veno-occlusieve aandoening
Er zijn geen gegevens beschikbaar over sildenafil bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie geassocieerd met pulmonale veno-occlusieve aandoeningen. Er zijn echter gevallen van levensbedreigend pulmonaal oedeem gemeld met vaatverwijders (voornamelijk prostacycline) bij gebruik bij deze patiënten. Daarom dient de mogelijkheid van een geassocieerde veno-occlusieve aandoening te worden overwogen, indien zich tekenen van longoedeem voordoen als sildenafil wordt toegediend aan patiënten met pulmonale hypertensie.

Gebruik van sildenafil met bosentan
De werkzaamheid van sildenafil bij patiënten die reeds bosentan gebruiken, is niet afdoende aangetoond (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Gelijktijdig gebruik met andere PDE5-remmers
De veiligheid en werkzaamheid van sildenafil indien gelijktijdig toegediend met andere PDE5-remmers, waaronder andere sildenafil bevattende geneesmiddelen, zijn niet onderzocht bij PAH-patiënten en het gebruik van dergelijke combinaties wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen
Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op sildenafil

In vitro onderzoek
Sildenafilmetabolisme wordt hoofdzakelijk gemedieerd door de cytochroom P450 (CYP) isovormen 3A4 (hoofdroute) en 2C9 (nevenroute). Remmers van deze iso-enzymen kunnen daarom de klaring van sildenafil verlagen en inductoren van deze iso-enzymen kunnen de klaring van sildenafil verhogen. Zie rubrieken 4.2 en 4.3 voor dosisaanbevelingen.

In vivo onderzoek
Gelijktijdige toediening van oraal sildenafil en intraveneus epoprostenol werd geëvalueerd (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

De werkzaamheid en veiligheid van sildenafil bij gelijktijdige toediening met andere behandelingen voor pulmonale arteriële hypertensie (bijv. ambrisentan, iloprost) zijn in gecontroleerde klinische studies niet onderzocht. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening.

De veiligheid en werkzaamheid van sildenafil bij gelijktijdige toediening met andere PDE5-remmers zijn niet bestudeerd bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (zie rubriek 4.4).

Populatie-farmacokinetische analyse van de gegevens uit klinische studies naar pulmonale arteriële hypertensie toonde aan dat de sildenafilklaring werd verlaagd en/of de orale biologische beschikbaarheid werd verhoogd bij gelijktijdige toediening met CYP3A4-substraten en de combinatie van CYP3A4-substraten en bètablokkers. Dit waren de enige factoren met een statistisch significante invloed op de farmacokinetiek van sildenafil bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie. De blootstelling aan sildenafil bij patiënten die CYP3A4-substraten en CYP3A4-substraten plus bètablokkers gebruikten was respectievelijk 43% en 66% hoger in vergelijking tot patiënten die geen

geneesmiddelen van deze klassen gebruikten. De blootstelling aan sildenafil was vijfmaal hoger bij een dosering van 80 mg driemaal daags vergeleken met een dosering van 20 mg driemaal daags. Dit concentratiebereik omvat de toename van de blootstelling aan sildenafil die werd waargenomen in speciaal opgezette onderzoeken naar geneesmiddelinteractie met CYP3A4-remmers (behalve met de sterkste CYP3A4-remmers zoals bijv. ketoconazol, itraconazol en ritonavir).

CYP3A4-inductoren leken een substantiële invloed op de farmacokinetiek van sildenafil te hebben bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie, hetgeen werd bevestigd in de *in vivo* interactiestudie met de CYP3A4-inductor bosentan.
Gelijktijdige toediening van bosentan (een matige inductor van CYP3A4, CYP2C9 en mogelijk CYP2C19) 125 mg tweemaal per dag met sildenafil 80 mg driemaal per dag (in de 'steady state') gedurende 6 dagen bij gezonde vrijwilligers resulteerde in een 63% vermindering van de AUC van sildenafil. Een populatie-farmacokinetische analyse van de gegevens van sildenafil bij volwassen PAH-patiënten in klinische onderzoeken, inclusief een 12 weken durend onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van oraal sildenafil 20 mg driemaal daags indien dit middel wordt toegevoegd aan een stabiele dosis bosentan (62,5 mg – 125 mg tweemaal daags), gaf een daling aan in de blootstelling aan sildenafil wanneer dit middel gelijktijdig met bosentan werd toegediend. Dit is vergelijkbaar met de waarnemingen bij gezonde vrijwilligers (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

De werkzaamheid van sildenafil dient nauwkeurig te worden gecontroleerd bij patiënten die gelijktijdig sterke CYP3A4-inductoren gebruiken zoals carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, sint-janskruid en rifampicine.

Gelijktijdige toediening van de HIV-proteaseremmer ritonavir, hetgeen een zeer sterke P450-remmer is, in de 'steady state' (500 mg tweemaal daags) met sildenafil (100 mg enkelvoudige dosis) leidde tot een 300% (viervoudige) toename van de sildenafil-C_{max} en een 1.000% (11-voudige) toename van de plasma-AUC van sildenafil. Na 24 uur waren de plasmaspiegels van sildenafil nog ongeveer 200 ng/ml, vergeleken met ongeveer 5 ng/ml bij toediening van sildenafil alleen. Dit is in overeenstemming met de uitgesproken effecten van ritonavir op een breed scala van P450-substraten. Gebaseerd op deze farmacokinetische resultaten is gelijktijdig gebruik van sildenafil en ritonavir gecontra-indiceerd bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (zie rubriek 4.3)

Gelijktijdige toediening van de HIV-proteaseremmer saquinavir, een CYP3A4-remmer, in de 'steady state' (1200 mg driemaal daags) en sildenafil (100 mg enkelvoudige dosis) leidde tot een toename van 140% van de C_{max} van sildenafil en een toename van 210% van de AUC van sildenafil. Sildenafil had geen effect op de farmacokinetiek van saquinavir. Zie rubriek 4.2 voor dosisaanbevelingen.

Bij gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 100 mg sildenafil met erytromycine, een matige CYP3A4-remmer, in de 'steady state' (500 mg tweemaal daags gedurende vijf dagen), nam de systemische blootstelling aan sildenafil (AUC) toe met 182%. Zie rubriek 4.2 voor dosisaanbevelingen. Bij gezonde, mannelijke vrijwilligers waren er geen aanwijzingen voor een effect van azitromycine (500 mg per dag gedurende 3 dagen) op de AUC, C_{max}, T_{max}, eliminatiesnelheidsconstante of de daaruit volgende halfwaardetijd van sildenafil of zijn belangrijkste circulerende metaboliet. Er is geen

aanpassing van de dosering nodig. Cimetidine (800 mg), een cytochroom P450-remmer en een niet-specifieke CYP3A4-remmer veroorzaakte een 56% toename van de plasmaconcentraties van sildenafil indien het samen met sildenafil (50 mg) werd toegediend aan gezonde vrijwilligers. Er is geen aanpassing van de dosering nodig.

De sterkste CYP3A4-remmers zoals ketoconazol en itraconazol hebben naar verwachting effecten vergelijkbaar met die van ritonavir (zie rubriek 4.3). Van CYP3A4-remmers zoals claritromycine, telitromycine en nefazodon wordt verwacht dat zij een effect hebben dat ligt tussen dat van ritonavir en dat van CYP3A4-remmers zoals saquinavir of erytromycine, een zevenvoudige verhoging van de blootstelling wordt verondersteld. Daarom worden doseringsaanpassingen aanbevolen bij gebruik van CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.2).

De populatie-farmacokinetische analyse bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie suggereerde dat gelijktijdige toediening van bètablokkers in combinatie met CYP3A4-substraten zou kunnen resulteren in een additionele toename in sildenafilblootstelling vergeleken met toediening van CYP3A4-substraten alleen.

Grapefruitsap is een zwakke remmer van het CYP3A4-metabolisme in de darmwand en kan een lichte verhoging van de plasmaspiegels van sildenafil veroorzaken. Er is geen aanpassing van de dosering nodig, maar gelijktijdig gebruik van sildenafil en grapefruitsap wordt niet aanbevolen.

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

Gelijktijdige toediening van orale anticonceptiva (ethinyloestradiol 30 μg en levonorgestrel 150 μg) had geen effect op de farmacokinetiek van sildenafil.

Nicorandil is een hybride van kaliumkanaalactivator en nitraat. Vanwege de nitraatcomponent heeft het de mogelijkheid om ernstige interacties met sildenafil te hebben (zie rubriek 4.3).

Effect van sildenafil op andere geneesmiddelen

In vitro onderzoek
Sildenafil is een zwakke remmer van de cytochroom P450-isovormen 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 (IC_{50} >150 μM).

Er zijn geen gegevens over interacties van sildenafil met niet-specifieke fosfodiësteraseremmers zoals theofylline en dipyridamol.

In vivo onderzoek
Bij gelijktijdige toediening van sildenafil (50 mg) met tolbutamide (250 mg) of warfarine (40 mg), die beide worden gemetaboliseerd door CYP2C9, werden geen significante interacties aangetoond.

Sildenafil had geen significant effect op de atorvastatine-blootstelling (de AUC nam 11% toe), hetgeen suggereert dat sildenafil geen klinisch relevant effect op CYP3A4 heeft.

Er werden geen interacties waargenomen tussen sildenafil (enkelvoudige dosis van 100 mg) en acenocoumarol.

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

Sildenafil (50 mg) versterkte de bloeddrukverlagende effecten van alcohol bij gezonde vrijwilligers met een gemiddelde maximum alcoholbloedspiegel van 80 mg/dl niet.

In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers resulteerde sildenafil in de 'steady state' (80 mg driemaal daags) in een 50% toename van de AUC van bosentan (125 mg tweemaal per dag). Een populatiefarmacokinetische analyse van gegevens uit een onderzoek met volwassen PAH-patiënten naar achtergrondtherapie met bosentan (62,5 mg – 125 mg tweemaal daags) gaf een stijging aan van de AUC van bosentan (20% (95% BI: 9,8 – 30,8)) bij gelijktijdige toediening van sildenafil in de 'steady state' (20 mg driemaal daags) die kleiner was dan de stijging die werd waargenomen bij gezonde vrijwilligers bij gelijktijdige toediening met 80 mg sildenafil driemaal daags (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

In een specifieke interactiestudie, waarin sildenafil (100 mg) gelijktijdig met amlodipine werd toegediend aan patiënten met hypertensie, werd een additionele daling van de systolische bloeddruk in liggende houding van 8 mmHg waargenomen. De daarbij behorende additionele verlaging van de diastolische bloeddruk in liggende houding was 7 mmHg. Deze additionele bloeddrukverlagingen waren vergelijkbaar met die geobserveerd bij toediening van alleen sildenafil aan gezonde vrijwilligers.

In drie specifieke geneesmiddeleninteractiestudies werden de alfablokker doxazosine (4 mg en 8 mg) en sildenafil (25 mg, 50 mg of 100 mg) gelijktijdig toegediend aan patiënten met benigne prostaathyperplasie (BPH), die stabiel waren ingesteld op doxazosine. In deze studiepopulaties werd een gemiddelde additionele daling van de systolische en diastolische bloeddruk in liggende houding van respectievelijk 7/7 mmHg, 9/5 mmHg en 8/4 mmHg waargenomen en een gemiddelde additionele daling van de bloeddruk in staande houding van respectievelijk 6/6 mmHg, 11/4 mmHg, en 4/5 mmHg. Bij gelijktijdige toediening van sildenafil en doxazosine aan patiënten die stabiel waren ingesteld op doxazosine, werd af en toe symptomatische orthostatische hypotensie gerapporteerd. Deze meldingen includeerden duizeligheid en licht gevoel in het hoofd, maar geen syncope. Gelijktijdige toediening van sildenafil aan patiënten die alfablokkers gebruiken kan leiden tot symptomatische hypotensie bij daarvoor gevoelige individuen (zie rubriek 4.4).

Sildenafil (100 mg enkelvoudige dosis) had geen invloed op de 'steady state' farmacokinetiek van de HIV-proteaseremmer saquinavir, hetgeen een CYP3A4-substraat/remmer is.

In overeenstemming met zijn bekende effecten op het stikstofmonoxide/cGMP-mechanisme (zie rubriek 5.1), bleek sildenafil het hypotensieve effect van nitraten te versterken. Gelijktijdige toediening met

stikstofmonoxidedonoren of nitraten in welke vorm dan ook is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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

Sildenafil had geen klinisch significante invloed op de plasmaspiegels van orale anticonceptiva (ethinyloestradiol 30 μg en levonorgestrel 150 μg).

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.

Pediatrische patiënten
Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden en anticonceptie voor mannen en vrouwen
Vanwege gebrek aan gegevens over de effecten van sildenafil bij zwangere vrouwen wordt Sildenafil Teva 20 mg niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden tenzij zij geschikte anticonceptiemaatregelen toepassen.

Zwangerschap
Er zijn geen gegevens over het gebruik van sildenafil bij zwangere vrouwen. Onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap en de ontwikkeling van het embryo/de foetus. Uit onderzoek bij dieren is toxiciteit wat betreft postnatale ontwikkeling gebleken (zie rubriek 5.3).

Wegens gebrek aan gegevens dient Sildenafil Teva 20 mg niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk.

Borstvoeding
Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij vrouwen die borstvoeding geven. Gegevens over één vrouw die borstvoeding geeft, wijzen uit dat sildenafil en zijn actieve metaboliet N-desmethylsildenafil in zeer lage concentraties in de moedermelk worden uitgescheiden. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen. Van de ingenomen hoeveelheden wordt echter niet verwacht dat deze bijwerkingen veroorzaken. Voorschrijvers dienen de klinische behoefte aan sildenafil van de moeder en mogelijke bijwerkingen bij

de zuigeling die borstvoeding krijgt zorgvuldig te beoordelen.

Vruchtbaarheid
Niet-klinische gegevens lieten geen speciaal risico voor mensen zien bij conventioneel onderzoek naar vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Sildenafil Teva 20 mg heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Omdat in klinische onderzoeken van sildenafil duizeligheid en visusstoornissen zijn gemeld, dienen patiënten zich bewust te zijn hoe Sildenafil Teva 20 mg hen beïnvloedt, voordat ze gaan autorijden of machines gaan bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
In het belangrijkste placebogecontroleerde onderzoek naar sildenafil bij pulmonale arteriële hypertensie, werden in totaal 207 patiënten gerandomiseerd naar, en behandeld met 20 mg, 40 mg of 80 mg sildenafil driemaal daags en werden 70 patiënten gerandomiseerd naar placebo. De duur van de behandeling was 12 weken. Bij patiënten die werden behandeld met sildenafil 20 mg, 40 mg en 80 mg driemaal daags was het totale percentage patiënten bij wie de behandeling werd gestaakt respectievelijk 2,9%, 3,0% en 8,5% ten opzichte van 2,9% van het aantal patiënten met placebo. Van de 277 proefpersonen die werden behandeld in het kernonderzoek, werden 259 opgenomen in een langlopend vervolgonderzoek. Doses tot 80 mg driemaal daags (viermaal de aanbevolen dosis van 20 mg driemaal daags) werden toegediend en na 3 jaar ontving 87% van de 183 patiënten met de onderzoeksbehandeling sildenafil 80 mg driemaal daags.

In een placebogecontroleerde studie van sildenafil als toevoeging aan intraveneus epoprostenol bij pulmonale arteriële hypertensie werden in totaal 134 patiënten behandeld met sildenafil (in een vaste titratie beginnend met 20 mg tot 40 mg en daarna 80 mg, driemaal daags, naar verdraagzaamheid) en epoprostenol; 131 patiënten werden behandeld met placebo en epoprostenol. De duur van de behandeling was 16 weken. De totale frequentie van stopzetten ten gevolge van ongewenste voorvallen was bij de met sildenafil/epoprostenol behandelde patiënten 5,2% vergeleken met 10,7% bij de met placebo/epoprostenol behandelde patiënten. Nieuw gerapporteerde bijwerkingen, die frequenter voorkwamen in de sildenafil/epoprostenolgroep, waren oculaire hyperaemie, wazig zien, verstopte neus, nachtelijk zweten, rugpijn en een droge mond. De bekende bijwerkingen hoofdpijn, blozen, pijn in de extremiteiten en oedeem werden in een hogere frequentie waargenomen bij patiënten behandeld met sildenafil/epoprostenol vergeleken met patiënten behandeld met placebo/epoprostenol. Van de proefpersonen die het eerste onderzoek voltooiden, werden 242 toegelaten tot een langlopend vervolgonderzoek. Doses tot 80 mg driemaal daags werden toegediend en na 3 jaar kreeg 68% van de 133 patiënten met de onderzoeksbehandeling sildenafil 80 mg driemaal daags.

In de twee placebogecontroleerde studies waren de ongewenste voorvallen in het algemeen licht tot matig qua ernst. De meest gerapporteerde bijwerkingen die optraden (vaker of gelijk aan 10%) bij sildenafil in vergelijking met placebo waren hoofdpijn, blozen, dyspepsie, diarree en pijn in de extremiteiten.

In een onderzoek om de effecten van verschillende dosisniveaus van sildenafil te beoordelen, kwamen de veiligheidsgegevens voor sildenafil 20 mg t.i.d. (aanbevolen dosis) en voor sildenafil 80 mg t.i.d. (viermaal de aanbevolen dosis) overeen met het vastgestelde veiligheidsprofiel van sildenafil in eerdere PAH-onderzoeken bij volwassenen.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen
In tabel 1 hieronder worden bijwerkingen weergegeven die voorkwamen bij >1% van de patiënten die met sildenafil behandeld werden en die vaker (>1% verschil) voorkwamen bij sildenafil in de belangrijkste studie of in de sildenafil gecombineerde gegevensverzameling van beide placebogecontroleerde studies van pulmonale arteriële hypertensie bij doses van 20, 40 of 80 mg driemaal daags.
Ze worden weergegeven per klasse en frequentiegroep (zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1000, <1/100) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Meldingen uit postmarketingervaring worden cursief weergegeven.

Tabel 1: Bijwerkingen van sildenafil in placebogecontroleerde onderzoeken bij PAH en postmarketingervaring bij volwassenen

Systeem/Orgaanklassen volgens MedDRA (V.14.0)	**Bijwerking**
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak	cellulitis, influenza, bronchitis, sinusitis, rhinitis, gastro-enteritis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak	anemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	vochtretentie
Psychische stoornissen	
Vaak	slapeloosheid, angst
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	hoofdpijn
Vaak	migraine, tremor, paresthesie, branderig gevoel, hypesthesie

Oogaandoeningen	
Vaak	retinale bloeding, visusinsufficiëntie, wazig zien, fotofobie, chromatopsie, cyanopsie, oogirritatie, oculaire hyperemie
Soms	verminderde gezichtsscherpte, diplopie, abnormaal gevoel in het oog
Niet bekend	*niet-arteriële anterieure ischemische optische neuropathie (NAION)*, Retinale bloedvat occlusie*, Gezichtsvelddefect**
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak	vertigo
Niet bekend	*plotseling gehoorverlies*
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	blozen
Niet bekend	*hypotensie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	epistaxis, hoest, verstopte neus
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	diarree, dyspepsie
Vaak	gastritis, gastro-oesofageale refluxaandoening, aambeien, opzwelling van de buik, droge mond
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	alopecia, erytheem, nachtelijk zweten
Niet bekend	*huiduitslag*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak	pijn in extremiteiten
Vaak	spierpijn, rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	hematurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	penisbloeding, hematospermie, gynaecomastie
Niet bekend	*priapisme, toename erecties*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	

Vaak	koorts

*Deze bijwerkingen werden gemeld bij patiënten die sildenafil gebruikten voor de behandeling van erectiestoornissen.

Pediatrische patiënten

In het placebogecontroleerd onderzoek met sildenafil bij patiënten van 1 tot 17 jaar met pulmonale arteriële hypertensie, werd een totaal van 174 patiënten driemaal daags met hetzij een laag (10 mg bij patiënten > 20 kg; geen patiënten ≤ 20 kg kregen de lage dosis), een gemiddeld (10 mg bij patiënten ≥ 8-20 kg; 20 mg bij patiënten ≥ 20-45 kg; 40 mg bij patiënten > 45 kg) of een hoog (20 mg bij patiënten ≥ 8-20 kg; 40 mg bij patiënten ≥ 20-45 kg; 80 mg bij patiënten > 45 kg) doseringsschema van sildenafil behandeld en 60 werden met placebo behandeld.

Het bijwerkingenprofiel dat in dit pediatrische onderzoek werd gezien, kwam in het algemeen overeen met dat van volwassenen (zie tabel hierboven). De meest voorkomende bijwerkingen die optraden (met een frequentie ≥1%) bij patiënten met sildenafil (gecombineerde doses) en met een frequentie >1% ten opzichte van patiënten met placebo waren pyrexie, infectie van de bovenste luchtwegen (elk 11,5%), overgeven (10,9%), toename van erecties (inclusief spontane peniserecties bij de mannelijke proefpersonen) (9%), misselijkheid, bronchitis (elk 4,6%), faryngitis (4%), loopneus (3,4%) en pneumonie, rinitis (elk 2,9%).

Van de 234 pediatrische proefpersonen die werden behandeld in het placebogecontroleerde kortetermijnonderzoek, werden 220 proefpersonen opgenomen in het langetermijnextensieonderzoek. Proefpersonen die de actieve therapie met sildenafil volgden, zetten hetzelfde behandelingsschema voort, terwijl de proefpersonen uit de placebogroep van het kortetermijnonderzoek opnieuw gerandomiseerd werden, naar een behandeling met sildenafil.

De meest voorkomende bijwerkingen die werden gerapporteerd tijdens het kortetermijn- en langetermijnonderzoek waren in het algemeen dezelfde als die welke werden waargenomen tijdens het kortetermijnonderzoek. De volgende bijwerkingen kwamen voor bij >10% van de 229 proefpersonen die met sildenafil werden behandeld (dosisgroepen gecombineerd, inclusief 9 patiënten die niet in het langetermijnonderzoek verder gingen): infectie van de bovenste luchtwegen (31%), hoofdpijn (26%), braken (22%), bronchitis (20%), faryngitis (18%), pyrexie (17%), diarree (15%), influenza (12%) en epistaxis (12%). De meeste van deze bijwerkingen waren licht tot matig van ernst.

Ernstige bijwerkingen zijn gemeld bij 94 (41%) van de 229 proefpersonen die sildenafil toegediend kregen. Van de 94 proefpersonen die een ernstige bijwerking hebben gerapporteerd, waren 14/55 (25,5%) personen in de lage dosisgroep, 35/74 (47,3%) in de gemiddelde dosisgroep en 45/100 (45%) in de hoge dosisgroep. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen die met een frequentie van ≥1% voorkwamen in de sildenafilgroep (gecombineerde doses) waren: pneumonie (7,4%), hartfalen en pulmonaire hypertensie (elk 5,2%), bovenste luchtweginfectie (3,1%), rechts ventriculair falen en gastro-enteritis (elk 2,6%), syncope, bronchitis, bronchopneumonie en pulmonaire arteriële hypertensie (elk 2,2%), pijn op de borst en tandcariës (elk 1,7%) en cardiogene shock, virale gastro-enteritis en urineweginfectie (elk 1,3%).

Van de volgende ernstige bijwerkingen wordt aangenomen dat ze aan de behandeling gerelateerd zijn: enterocolitis, convulsies, overgevoeligheid, stridor, hypoxie, neurosensorische doofheid en ventriculaire aritmie.

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 naar eenmalige doseringen tot 800 mg waren de bijwerkingen gelijk aan die welke werden waargenomen bij lagere doseringen, maar de hoeveelheid voorvallen en ernst waren toegenomen. Bij enkelvoudige doses van 200 mg was de incidentie van bijwerkingen (hoofdpijn, blozen, duizeligheid, dyspepsie, verstopte neus en visusstoornissen) verhoogd.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Urologica. Geneesmiddelen gebruikt bij erectiestoornissen, ATC-code: G04BE03

Werkingsmechanisme
Sildenafil is een sterke en selectieve remmer van cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP)-specifiek fosfodiësterase type 5 (PDE5), het enzym dat verantwoordelijk is voor de afbraak van cGMP. Behalve de aanwezigheid van dit enzym in het corpus cavernosum van de penis, is PDE5 ook aanwezig in het pulmonale vaatstelsel. Derhalve verhoogt sildenafil de hoeveelheid cGMP in de gladde spiercellen in de longvaten, waardoor relaxatie optreedt. Bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie kan dit leiden tot vasodilatatie van het pulmonale vaatbed en, in mindere mate, tot vasodilatatie in de systemische circulatie.

Farmacodynamische effecten
In vitro onderzoek heeft aangetoond dat sildenafil selectief is voor PDE5. Het effect is sterker op PDE5 dan op andere bekende fosfodiësterases. De selectiviteit voor PDE5 is 10-maal groter dan voor PDE6, dat betrokken is bij het fototransductie-mechanisme in de retina. De selectiviteit voor PDE5 is 80-maal

groter dan voor PDE1 en meer dan 700-maal groter dan voor PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 en 11. Vooral de selectiviteit van sildenafil voor PDE5 is meer dan 4000-maal groter dan voor PDE3, de cAMP-specifieke fosfodiësterase-isovorm die een rol speelt bij de regulering van de contractiliteit van het hart.

Sildenafil veroorzaakt lichte en voorbijgaande dalingen van de systemische bloeddruk hetgeen in de meeste gevallen geen klinische effecten tot gevolg heeft. Na langdurig doseren van 80 mg driemaal daags aan patiënten met systemische hypertensie was de gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in de systolische en diastolische bloeddruk een afname van respectievelijk 9,4 mmHg en 9,1 mmHg. Na langdurig doseren van 80 mg driemaal daags aan patiënten met pulmonale arteriële hypertensie, werd een minder effect in de afname van de bloeddruk gezien (een verlaging van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk met 2 mmHg). Bij de aanbevolen dosering van 20 mg driemaal daags zijn geen verminderingen in systolische of diastolische bloeddruk waargenomen.
Enkelvoudige orale doses van sildenafil tot 100 mg hadden bij gezonde vrijwilligers geen klinisch relevante invloed op het ECG. Na langdurig doseren van 80 mg driemaal daags aan patiënten met pulmonale arteriële hypertensie werden geen klinisch relevante effecten op het ECG gerapporteerd.

In een studie naar de hemodynamische effecten van een eenmalige orale dosis van 100 mg sildenafil bij 14 patiënten met ernstige coronaire hartziekten (CAD) (>70% vernauwing van ten minste één kransslagader) daalde de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk in rust met respectievelijk 7% en 6%, in vergelijking tot baseline. De gemiddelde pulmonale systolische bloeddruk daalde met 9%. Sildenafil toonde geen effect op het hartminuutvolume en verstoorde de bloedstroom door de vernauwde kransslagaders niet.

Lichte en voorbijgaande veranderingen in het kleuronderscheidend vermogen (blauw/groen) zijn gezien bij sommige personen bij wie 1 uur na inname van een 100 mg dosis de Farnsworth-Munsell 100 kleurschakeringtest werd gebruikt, 2 uur na inname waren deze effecten niet meer meetbaar. Het veronderstelde mechanisme voor deze verandering in kleuronderscheidend vermogen is gerelateerd aan de remming van PDE6, dat betrokken is bij de fototransductiecascade van de retina. Sildenafil heeft geen effect op de gezichtsscherpte of de contrastgevoeligheid. In een kleinschalige, placebogecontroleerde studie bij patiënten met vastgestelde maculadegeneratie op jonge leeftijd (n=9), toonde sildenafil (enkelvoudige dosis, 100 mg) geen significante verschillen in de uitgevoerde testen naar het gezichtsvermogen (gezichtsscherpte, ruitjespatroon van Amsler, kleuronderscheidend vermogen met gesimuleerd verkeerslicht, Humphrey-perimeter en fotostress).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Werkzaamheid bij volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH)
Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek werd uitgevoerd bij 278 patiënten met primaire pulmonale hypertensie, PAH geassocieerd met bindweefselziekte en PAH na chirurgische correctie van congenitale hartafwijkingen. Patiënten werden gerandomiseerd naar één van vier behandelgroepen: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg of sildenafil 80 mg, driemaal daags. Van de 278 gerandomiseerde patiënten kregen er 277 minstens één dosis onderzoeksmedicatie. De onderzoekspopulatie bestond uit 68 (25%) mannen en 209 (75%) vrouwen, met een gemiddelde leeftijd

van 49 jaar (spreiding 18 tot 81 jaar) en met een baseline 6-minuten loopafstand tussen 100 en 450 meter inclusief (gemiddeld: 344 meter). 175 van de geïncludeerde patiënten (63%) werden gediagnosticeerd met primaire pulmonale hypertensie, 84 (30%) werden gediagnosticeerd met PAH geassocieerd met bindweefselziekte en 18 (7%) van de patiënten werden gediagnosticeerd met PAH na chirurgische correctie van aangeboren hartafwijkingen. De meeste patiënten behoorden aanvankelijk tot WHO-functionele-klasse II (107/277, 39%) of III (160/277, 58%) met een gemiddelde baseline 6-minuten loopafstand van respectievelijk 378 en 326 meter; minder patiënten behoorden tot klasse I (1/277, 0,4%) of IV (9/277, 3%). Patiënten met een linkerventrikel-ejectiefractie <45% of een linkerventrikel-verkortingsfractie <0,2 werden niet in het onderzoek opgenomen

Sildenafil (of placebo) werd toegevoegd aan de basismedicatie van de patiënten, die onder andere kon bestaan uit een combinatie van antistollingsmedicatie, digoxine, calciumkanaalblokkers, diuretica of zuurstof. Het gebruik van prostacycline, aan prostacycline verwante stoffen en endotheline-receptorantagonisten was niet toegestaan als aanvullende therapie, net zo min als argininesuppletie. Patiënten die eerder niet hadden gereageerd op behandeling met bosentan werden geëxcludeerd van de studie.

Het primaire eindpunt van de werkzaamheid was de verandering van de 6-minuten loopafstand (6MLA) in week 12 ten opzichte van baseline. Een statistisch significante toename van de 6MLA werd waargenomen in alle 3 de sildenafil-dosisgroepen vergeleken met de placebogroep. De placebogecorrigeerde toenames van de 6MLA bedroegen respectievelijk 45 meter (p <0,0001), 46 meter (p <0,0001) en 50 meter (p <0,0001) voor respectievelijk sildenafil 20 mg, 40 mg en 80 mg driemaal daags. Er was geen significant verschil in effect tussen de verschillende doses sildenafil. Bij patiënten met een baseline 6MLA < 325 meter werd er bij de hogere doses een verbetering van de werkzaamheid waargenomen (placebogecorrigeerde verbetering met 58 meter, 65 meter en 87 meter voor respectievelijk 20 mg. 40 mg en 80 mg driemaal daags).

Bij analyse volgens WHO-functionele-klasse werd een statistisch significante toename van de 6MLA waargenomen in de 20 mg dosisgroep. Voor klasse II en klasse III werden placebogecorrigeerde toenames van 49 meter (p = 0,0007) respectievelijk 45 meter (p = 0,0031) gezien.

De verbetering van de 6MLA werd duidelijk na 4 weken behandeling en het effect hield aan in de weken 8 en 12. De resultaten waren over het algemeen consistent in subgroepen volgens etiologie (primaire en met bindweefselziekte geassocieerde PAH), WHO functionele klasse, geslacht, ras, locatie, gemiddelde pulmonale arteriële bloeddruk en pulmonale vaatweerstandsindex (PVWI).

Bij patiënten op alle doses sildenafil, werd een statistisch significante verlaging van de gemiddelde pulmonale arteriële druk (mPAP) en pulmonale vaatweerstand (PVW) bereikt vergeleken met de placebogroep. Placebogecorrigeerde behandelingseffecten met mPAP waren -2,7 mmHg (p=0,04), -3,0 mmHg (p=0,01) en -5,1 mmHg (p<0,0001) voor respectievelijk sildenafil 20 mg, 40 mg en 80 mg driemaal daags. Placebogecorrigeerde behandelingseffecten met PVW waren -178 dyne.sec/cm^5 (p=0,0051), -195 dyne.sec/cm^5 (p=0,0017) en -320 dyne.sec/cm^5 (p<0,0001) voor respectievelijk sildenafil 20 mg, 40 mg en 80 mg driemaal daags De procentuele vermindering na 12 weken voor

sildenafil 20 mg, 40 mg en 80 mg driemaal daags van PVW (11,2%, 12,9%, 23,3%) was proportioneel groter dan de vermindering van de systemische vaatweerstand (SVW) (7,2%, 5,9%, 14,4%). Het effect van sildenafil op de mortaliteit is onbekend.

In week 12 liet een groter percentage patiënten op elk van de sildenafil-doses (d.w.z. 28%, 36% en 42% van de proefpersonen die respectievelijk 20 mg, 40 mg en 80 mg sildenafil driemaal daags ontvingen) een verbetering zien van ten minste één WHO functionele klasse ten opzichte van placebo (7%). De odds ratio's waren respectievelijk 2,92 (p=0,0087), 4,32 (p=0,0004) en 5,75 (p<0,0001).

Langetermijnoverlevingsgegevens bij naïeve patiëntengroepen
Patiënten die in het kernonderzoek geïncludeerd waren, kwamen in aanmerking om deel te nemen aan een lange termijn open label extensie studie. Na 3 jaar ontving 87% van de patiënten een dosis van 80 mg driemaal daags. In totaal werden 207 patiënten behandeld met sildenafil in het kernonderzoek en hun langetermijnoverlevingsstatus werd op minimaal 3 jaar geschat. Bij deze populatie waren de Kaplan-Meier schattingen van 1, 2 en 3 jaar overleving respectievelijk 96%, 91% en 82%. De overleving voor patiënten in WHO functionele klasse II op baseline was voor 1, 2 en 3 jaar respectievelijk 99%, 91% en 84%, en voor patiënten in WHO functionele klasse III op baseline respectievelijk 94%, 90% en 81%.

Werkzaamheid bij volwassen patiënten met PAH (indien gebruikt in combinatie met epoprostenol)
Er is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 267 patiënten met PAH, die waren gestabiliseerd op intraveneus epoprostenol. Onder de PAH-patiënten waren personen met primaire pulmonale arteriële hypertensie (212/267, 79%) en met PAH geassocieerd met bindweefselziekte (55/267, 21%). De meeste patiënten behoorden tot WHO-functionele-klasse II (68/267, 26%) of III (175/267, 66%) op baseline; minder patiënten behoorden tot klasse I (3/267, 1%) of IV (16/267, 6%); voor een paar patiënten (5/267, 2%) was de WHO-functionele-klasse onbekend. De patiënten werden gerandomiseerd naar placebo of sildenafil (in een vaste titratie beginnend van 20 mg tot 40 mg en daarna 80 mg, driemaal daags, naar verdraagzaamheid) indien gebruikt in combinatie met intraveneus epoprostenol.

Het primaire eindpunt van de werkzaamheid was de verandering van de 6-minuten loopafstand in week 16 ten opzichte van baseline. Vergeleken met placebo was er een statistisch significant voordeel voor sildenafil in de 6-minuten loopafstand. Er werd een gemiddelde, placebo-gecorrigeerde toename in de loopafstand van 26 meter waargenomen ten gunste van sildenafil (95% BI: 10,8; 41,2) (p=0,0009). Voor patiënten bij wie de baseline van de loopafstand ≥ 325 meter was, was het effect van de behandeling 38,4 meter ten gunste van sildenafil; voor patiënten bij wie de baseline van de loopafstand < 325 meter was, was het effect van de behandeling 2,3 meter ten gunste van placebo. Voor patiënten met primaire PAH was het effect van de behandeling 31,1 meter in vergelijking tot 7,7 meter voor patiënten met PAH geassocieerd met bindweefselziekte. Het verschil in resultaten tussen deze randomisatie subgroepen kan, door de beperkte grootte van de groepen, bij toeval ontstaan zijn.

Patiënten op sildenafil bereikten een statistisch significante afname in gemiddelde Pulmonale Arteriële Druk (mPAP) vergeleken met de placebopatiënten. Een gemiddeld placebo-gecorrigeerd

behandelingseffect van -3,9 mmHg werd waargenomen ten gunste van sildenafil (95% BI: -5,7; - 2,1) (p = 0,00003). De tijd tot klinische verslechtering was een secundair eindpunt dat als de tijd vanaf de randomisatie tot het eerste optreden van een klinisch verslechterend voorval (overlijden, longtransplantatie, begin van een behandeling met bosentan of klinische achteruitgang die een verandering van de behandeling met epoprostenol vereist) wordt omschreven. De behandeling met sildenafil vertraagde significant de tijd tot klinische verslechtering van PAH vergeleken met placebo (p = 0,0074). 23 mensen ondervonden klinisch verslechterende voorvallen in de placebogroep (17,6%) vergeleken met 8 mensen in de sildenafilgroep (6,0%).

Gegevens over overleving op de lange termijn in het background-epoprostenol onderzoek
Patiënten die werden toegelaten tot het onderzoek met epoprostenol als aanvullende behandeling, kwamen in aanmerking voor deelname aan een langlopend aanvullend open-labelonderzoek. Na 3 jaar ontving 68% van de patiënten een dosis van 80 mg driemaal daags. In totaal werden er in het oorspronkelijke onderzoek 134 patiënten met sildenafil behandeld en hun langetermijnoverlevingsstatus werd op minimaal 3 jaar geschat. In deze groep waren de Kaplan-Meier-schattingen voor 1, 2 en 3 jaar overleving respectievelijk 92%, 81% en 74%.

Werkzaamheid en veiligheid bij volwassen patiënten met PAH (bij gebruik in combinatie met bosentan)
Er werd een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek uitgevoerd met 103 klinisch stabiele PAH-patiënten (WHO FC II en III) die gedurende minimaal drie maanden werden behandeld met bosentan. Onder PAH-patiënten waren personen met primaire PAH en met PAH geassocieerd met bindweefselziekte. Patiënten werden gerandomiseerd naar placebo of sildenafil (20 mg driemaal daags) in combinatie met bosentan (62,5–125 mg tweemaal daags). Het primaire eindpunt van de werkzaamheid was de verandering van de 6MLA in week 12 ten opzichte van baseline. De resultaten geven aan dat er geen significant verschil is in de gemiddelde verandering van de 6MLA ten opzichte van baseline tussen sildenafil (20 mg driemaal daags) en placebo (respectievelijk 13,62 m (95% BI: -3,89 tot 31,12) en 14,08 m (95% BI: -1,78 tot 29,95)).

Er werden verschillen in 6MLA waargenomen tussen patiënten met primaire PAH en patiënten met PAH geassocieerd met bindweefselziekte. Voor patiënten met primaire PAH (67 patiënten) bedroegen de gemiddelde veranderingen ten opzichte van baseline 26,39 m (95% BI: 10,70 tot 42,08) en 11,84 m (95% BI: -8,83 tot 32,52) voor respectievelijk de sildenafil en placebogroepen. Voor patiënten met PAH geassocieerd met bindweefselziekte (36 patiënten) bedroegen de gemiddelde veranderingen ten opzichte van baseline echter -18,32 m (95% BI: -65,66 tot 29,02) en 17,50 m (95% BI: -9,41 tot 44,41) voor respectievelijk de sildenafil en placebogroepen.

In het algemeen waren de bijwerkingen vergelijkbaar tussen de twee behandelingsgroepen (sildenafil plus bosentan versus bosentan alleen), en consistent met het bekende veiligheidsprofiel van sildenafil bij gebruik als monotherapie (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Effecten op de mortaliteit bij volwassenen met PAH
Er werd een onderzoek uitgevoerd naar de effecten van verschillende dosisniveaus van sildenafil op de mortaliteit bij volwassenen met PAH nadat een hoger risico op mortaliteit werd waargenomen bij

kinderen die een hoge dosis sildenafil t.i.d. namen, gebaseerd op het lichaamsgewicht, in vergelijking met kinderen die een lagere dosis namen in de langetermijnextensie van het pediatrische klinische onderzoek (zie hieronder Pediatrische patiënten - Pulmonale arteriële hypertensie - Gegevens van de extensie op lange termijn).

Het onderzoek was een gerandomiseerde, dubbelblinde studie met parallelle groepen bij 385 volwassenen met PAH. Patiënten werden willekeurig toegewezen in een verhouding van 1:1:1 aan een van de drie doseringsgroepen (5 mg t.i.d. (viermaal lager dan de aanbevolen dosis), 20 mg t.i.d. (aanbevolen dosis) en 80 mg t.i.d. (viermaal de aanbevolen dosis)). In totaal hadden de meeste proefpersonen nooit een PAH-behandeling gehad (83,4%). Voor de meeste proefpersonen was de etiologie van PAH idiopathisch (71,7%). De vaakst voorkomende WHO Functionele Klasse was Klasse III (57,7% van de proefpersonen). Alle drie de behandelingsgroepen waren evenwichtig wat betreft de demografische gegevens op baseline gestratificeerd naar voorgeschiedenis van PAH-behandeling en de etiologie van PAH, evenals de categorieën van de WHO Functionele Klasse.

De mortaliteitspercentages waren 26,4% (n=34) voor 5 mg t.i.d., 19,5% (n=25) voor 20 mg t.i.d. en 14,8% (n=19) voor 80 mg t.i.d.

Pediatrische patiënten
Pulmonale arteriële hypertensie
Een totaal van 234 proefpersonen van 1 tot 17 jaar werden behandeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, multicentrisch, placebogecontroleerd dosisbereikonderzoek met parallelle groepen. Proefpersonen (38% mannelijk en 62% vrouwelijk) hadden een lichaamsgewicht ≥8 kg, en hadden primaire pulmonale hypertensie (PPH) [33%], of PAH als gevolg van congenitale hartziekte [systemische-naar-pulmonale shunt 37%, chirurgisch herstel 30%]. In dit onderzoek waren 63 van de 234 (27 %) patiënten < 7 jaar (sildenafil lage dosis = 2; gemiddelde dosis = 17; hoge dosis = 28; placebo = 16) en 171 van de 234 (73%) patiënten 7 jaar of ouder (sildenafil lage dosis = 40; gemiddelde dosis = 38; hoge dosis = 49; placebo = 44). De meeste proefpersonen waren WHO-functionele-klasse I (75/234, 32%) of II (120/234, 51%) op baseline; een kleiner aantal patiënten was klasse III (35/234, 15%) of IV (1/234, 0,4%); van enkele patiënten (3/234, 1,3%), was de WHO-functionele-klasse onbekend.

Patiënten waren naïef voor specifieke PAH-therapie en het gebruik van prostacycline, prostacycline-analogen en endotheline-receptorantagonisten was in dit onderzoek niet toegestaan, evenals argininesupplementen, nitraten, alfa-blokkers en sterke CYP450 3A4-remmers.

Het voornaamste doel van het onderzoek was om de werkzaamheid van een chronische behandeling van 16 weken met orale sildenafil bij pediatrische patiënten te bepalen om het inspanningsvermogen te verbeteren zoals gemeten met de cardiopulmonale inspanningstest (Cardiopulmonary Exercise Test (CPET)) bij patiënten die qua ontwikkeling in staat waren de test te volbrengen (n = 115). Secundaire eindpunten omvatten hemodynamische monitoring, symptoomevaluatie, WHO-functionele-klasse, verandering in achtergrondbehandeling, en metingen van de kwaliteit van leven.

Patiënten werden aan één van de drie sildenafil-behandelingsgroepen toegewezen, lage (10 mg), gemiddelde (10-40 mg) of hoge (20-80 mg) doseringsschema's van sildenafil driemaal daags toegediend, of placebo. De werkelijke, in een groep toegediende doses waren afhankelijk van het lichaamsgewicht (zie rubriek 4.8). Het aantal patiënten dat bij baseline ondersteunende geneesmiddelen kreeg (anticoagulantia, digoxine, calciumkanaalblokkers, diuretica en/of zuurstof) was vergelijkbaar in de gecombineerde sildenafil-behandelingsgroep (47,7%) en de placebobehandelingsgroep (41,7%).

Het primaire eindpunt was de placebo-gecorrigeerde procentuele verandering in piek-VO2 vanaf baseline tot week 16 bepaald door CPET in de gecombineerde dosisgroepen (tabel 2). In totaal waren 106 van de 234 (45%) patiënten te evalueren met CPET. Deze groep bestond uit kinderen ≥ 7 jaar oud die qua ontwikkeling in staat waren de test te volbrengen. Kinderen < 7 jaar (sildenafil gecombineerde dosis = 47; placebo = 16) waren slechts te evalueren voor de secundaire eindpunten. De gemiddelde baseline piekvolumewaarden van verbruikte zuurstof (VO_2) waren vergelijkbaar in de sildenafil-behandelingsgroepen (17,37 tot 18,03 ml/kg/min), en enigszins hoger voor de placebobehandelingsgroep (20,02 ml/kg/min). De resultaten van de hoofdanalyse (gecombineerde dosisgroepen vs. placebo) waren niet statistisch significant (p = 0,056) (zie tabel 2). Het geschatte verschil tussen de gemiddelde sildenafil-dosis en placebo was 11,33% (95% BI: 1,72 tot 20,94) (zie tabel 2).

Tabel 2: Placebo-gecorrigeerde % verandering vanaf baseline in piek-VO_2 per actieve behandelingsgroep

Behandelingsgroep	Geschat verschil	95% betrouwbaarheidsinterval
Lage dosis (n=24)	3,81	-6,11; 13,73
Gemiddelde dosis (n=26)	11,33	1,72; 20,94
Hoge dosis (n=27)	7,98	-1,64; 17,60
Gecombineerde dosisgroepen (n=77)	7,71 (p = 0,056)	-0,19; 15,60

n=29 voor placebogroep
Schattingen gebaseerd op ANCOVA met aanpassingen voor de co-variabelen van baseline piek-VO2, etiologie en gewichtsgroep

Dosisgerelateerde verbeteringen werden opgemerkt met de pulmonale vasculaire weerstandsindex (PVRI) en gemiddelde pulmonale arteriële druk (mPAP). De sildenafil gemiddelde- en hoge dosisgroepen toonden beide PVRI-verminderingen ten opzichte van placebo, van respectievelijk 18% (95% BI: 2% tot 32%) en 27% (95% BI: 14% tot 39%), terwijl de lage dosisgroep geen significant verschil vertoonde ten opzichte van placebo (verschil van 2%). De sildenafil gemiddelde- en hoge dosisgroepen vertoonden mPAP-veranderingen ten opzichte van baseline vergeleken met placebo van respectievelijk -3,5 mmHg (95% BI: -8,9, 1,9) en -7,3 mmHg (95% BI: -12,4, -2,1), terwijl de lage dosisgroep weinig verschil vertoonde ten opzichte van placebo (verschil van 1,6 mmHg). Verbeteringen werden opgemerkt met cardiale index bij alle drie sildenafil-groepen ten opzichte van placebo, 10%, 4% en 15% voor respectievelijk de lage, gemiddelde en hoge dosisgroepen.

Significante verbeteringen in functionele klasse werden alleen aangetoond bij patiënten met een hoge dosis sildenafil vergeleken met placebo. De odds ratio voor sildenafil lage, gemiddelde en hoge dosisgroepen vergeleken met placebo waren respectievelijk 0,6 (95% BI: 0,18, 2,01), 2,25 (95% BI: 0,75, 6,69) en 4,52 (95% BI: 1,56, 13,10).

Gegevens van de extensie op lange termijn
Van de 234 pediatrische proefpersonen die werden behandeld in het korte termijn, placebo-gecontroleerde onderzoek, werden er 220 opgenomen in het langetermijnextensieonderzoek. Proefpersonen uit de placebogroep van het kortetermijnonderzoek werden opnieuw gerandomiseerd, naar een behandeling met sildenafil; proefpersonen met een lichaamsgewicht ≤ 20 kg werden ingedeeld in de gemiddelde of hoge dosisgroep (1:1), terwijl proefpersonen met een gewicht > 20 kg werden ingedeeld in de lage, gemiddelde of hoge dosisgroep (1:1:1). Van de in totaal 229 proefpersonen die sildenafil kregen, werden er respectievelijk 55, 74 en 100 ingedeeld in de lage, gemiddelde en hoge dosisgroepen. Tijdens het kortetermijn- en langetermijnonderzoek varieerde de totale duur van de behandeling vanaf het begin van het dubbelblinde onderzoek voor de afzonderlijke proefpersonen van 3 tot 3129 dagen. In de groepen die werden behandeld met sildenafil was de mediane duur van de behandeling met sildenafil 1696 dagen (de 5 proefpersonen die een placebo kregen in het dubbelblindeonderzoek en niet werden behandeld in het langetermijnextensieonderzoek, niet meegerekend).

Kaplan-Meier-schattingen van de overleving van 3-jaar van patiënten met een startgewicht van > 20 kg was respectievelijk 94%, 93% en 85% in de lage, midden en hoge dosisgroepen; voor patiënten met een startgewicht van ≤ 20 kg waren de overlevingskansen respectievelijk 94% en 93% voor individuen in de midden en hoge dosisgroep (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Tijdens het uitvoeren van het onderzoek werden er in totaal 42 sterfgevallen gemeld, zowel tijdens de behandeling als deel uitmakend van de overlevings-follow-up-groep. 37 sterfgevallen vonden plaats voorafgaand aan de beslissing van de “Data Monitoring Committee” om personen naar beneden te titreren naar een lagere dosis, gebaseerd op een waargenomen onbalans in mortaliteit bij verhoogde doses sildenafil. Onder deze 37 sterfgevallen was het aantal (%) in de lage, gemiddelde en hoge dosisgroep sildenafil respectievelijk 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%) en 22/100 (22%). 5 extra sterfgevallen werden naderhand gemeld. De oorzaken van overlijden waren gerelateerd aan PAH. Hogere dan de aanbevolen doses mogen niet worden gebruikt bij pediatrische patiënten met PAH (zie rubrieken 4.2, en 4.4).

Piek-VO_2 werd 1 jaar na de start van het placebo-gecontroleerde onderzoek beoordeeld. Van de met sildenafil behandelde patiënten die qua ontwikkeling in staat waren de CPET te volbrengen, toonden 59/114 proefpersonen (52%) geen verslechtering van de piek-VO_2 vanaf het begin van de behandeling met sildenafil. Evenzo behielden of verbeterden 191 van de 229 proefpersonen (83%) die sildenafil hadden gekregen, hun WHO-functionele-klasse bij evaluatie na 1 jaar.

Aanhoudende pulmonale hypertensie van de pasgeborene

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, tweearmige, placebogecontroleerde studie met parallelle groepen werd uitgevoerd in 59 neonaten met aanhoudende pulmonale hypertensie van de pasgeborene (APHP), of hypoxische respiratoire insufficiëntie (HRI) met een risico voor APHP met oxygenatie-index (OI) > 15 en < 60. Het primaire doel was de werkzaamheid en veiligheid van IV sildenafil te evalueren wanneer toegevoegd aan geïnhaleerd stikstofoxide (iNO) in vergelijking met iNO alleen.

De coprimaire eindpunten waren het percentage van het falen van de behandeling, gedefinieerd als behoefte aan extra behandeling gericht op APHP, behoefte aan extracorporale membraanoxygenatie (ECMO), of overlijden tijdens de studie; en de duur op iNO-behandeling na het initiëren van het IV-studiegeneesmiddel voor patiënten zonder falen van de behandeling. Het verschil in percentage van het falen van de behandeling tussen de twee behandelingsgroepen was niet statistisch significant (respectievelijk 27,6% en 20,0% in de iNO + IV sildenafil-groep en de iNO + placebogroep). Voor patiënten zonder falen van de behandeling was de gemiddelde behandelingstijd met iNO na het starten van het IV-studiegeneesmiddel hetzelfde, ongeveer 4,1 dagen, voor de twee behandelingsgroepen.

Tijdens de behandeling opgetreden ongewenste voorvallen en ernstige ongewenste voorvallen werden gerapporteerd bij respectievelijk 22 (75,9%) en 7 (24,1%) proefpersonen in de iNO + IV sildenafil-behandelingsgroep, en bij respectievelijk 19 (63,3%) en 2 (6,7%) proefpersonen in de iNO + placebogroep. De meest frequent gemelde tijdens de behandeling opgetreden ongewenste voorvallen waren hypotensie (8 [27,6%] proefpersonen), hypokaliëmie (7 [24,1%] proefpersonen), anemie en geneesmiddelen ontwenningssyndroom (elk bij 4 [13,8%] proefpersonen) en bradycardie (3 [10,3%] proefpersonen) in de iNO + IV sildenafil-behandelingsgroep en pneumothorax (4 [13,3%] proefpersonen), anemie, oedeem, hyperbilirubinemie, verhoogde C-reactieve proteïne, en hypotensie (elk bij 3 [10,0%] proefpersonen) in de iNO + placebo-behandelingsgroep (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Sildenafil wordt snel geabsorbeerd. Maximale waargenomen plasmaconcentraties worden bereikt binnen 30 tot 120 minuten (mediaan: 60 minuten) na orale toediening in nuchtere toestand. De gemiddelde, absolute, orale biologische beschikbaarheid is 41% (spreiding 25 - 63%). Na een orale driemaal daagse dosering sildenafil, nemen AUC en de C_{max} proportioneel toe met de dosis boven het doseringsbereik van 20-40 mg. Na orale dosering van 80 mg driemaal daags is een grotere dan dosisproportionele toename van de sildenafil-plasmaspiegels waargenomen. Bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie was de orale biologische beschikbaarheid van sildenafil na 80 mg driemaal daags gemiddeld 43% (90% BI: 27% - 60%) hoger in vergelijking tot de lagere doses.

Indien sildenafil samen met voedsel wordt ingenomen, wordt de absorptiesnelheid verminderd met een gemiddelde vertraging van de T_{max} van 60 minuten en een gemiddelde afname van C_{max} van 29%, de mate van absorptie werd echter niet significant beïnvloed (AUC verminderd met 11%).

Distributie
Het gemiddelde verdelingsvolume op steady state (V_{ss}) van sildenafil bedraagt 105 l, hetgeen wijst op

distributie in de weefsels. Na orale doses van 20 mg driemaal daags is de gemiddelde, maximum totale plasmaconcentratie van sildenafil in de steady state ongeveer 113 ng/ml. Sildenafil en zijn belangrijkste circulerende N-desmethyl-metaboliet zijn voor ongeveer 96% aan plasma-eiwitten gebonden. De eiwitbinding is onafhankelijk van de totale geneesmiddelconcentratie.

Biotransformatie
Sildenafil wordt voornamelijk geklaard door de hepatische microsomale iso-enzymen CYP3A4 (hoofdroute) en CYP2C9 (nevenroute). De belangrijkste, circulerende metaboliet ontstaat door N-demethylering van sildenafil. Deze metaboliet heeft een fosfodiësterase-selectiviteitsprofiel vergelijkbaar met sildenafil en een *in vitro* potentie voor PDE5 van ongeveer 50% van die van de moederverbinding. De N-desmethyl-metaboliet wordt verder gemetaboliseerd, met een eliminatiehalfwaardetijd van circa 4 uur. Bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie zijn de plasmaconcentraties van de N-desmethyl-metaboliet ongeveer 72% van die van sildenafil na driemaal daagse dosering van 20 mg, (te herleiden tot een bijdrage van de farmacologische effecten van sildenafil van 36%). Het hieruit volgende effect op de werkzaamheid is niet bekend.

Eliminatie
De totale lichaamsklaring van sildenafil is 41 l/u met een resulterende eliminatiehalfwaardetijd van 3-5 uur. Na ofwel orale ofwel intraveneuze toediening wordt sildenafil voor het grootste deel als metabolieten in de feces 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 patiëntengroepen

Ouderen
Gezonde, oudere vrijwilligers (65 jaar of ouder) hadden een verlaagde klaring van sildenafil, resulterend in ongeveer 90% hogere plasmaconcentraties van sildenafil en de actieve N-desmethyl-metaboliet vergeleken met de concentraties aangetroffen bij gezonde, jongere vrijwilligers (18-45 jaar). Door leeftijdsgebonden verschillen in de plasma-eiwitbinding was de bijbehorende toename van de ongebonden sildenafil-plasmaconcentratie ongeveer 40%.

Nierfunctiestoornissen
Bij vrijwilligers met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring = 30-80 ml/min) was de farmacokinetiek van sildenafil na inname van een enkelvoudige orale dosis van 50 mg niet veranderd. Bij vrijwilligers met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) was de klaring van sildenafil verlaagd, resulterend in gemiddelde toenames in AUC en de C_{max} van respectievelijk 100% en 88% vergeleken met vrijwilligers van dezelfde leeftijd zonder nierfunctiestoornis. Daarnaast waren de AUC en de C_{max} van de N-desmethyl-metaboliet significant verhoogd met respectievelijk 200% en 79% bij mensen met ernstige nierfunctiestoornissen vergeleken met mensen met een normale nierfunctie.

Leverfunctiestoornissen
Bij vrijwilligers met lichte tot matige levercirrose (Child-Pugh klasse A en B) was de klaring van sildenafil verlaagd, resulterend in een verhoging van de AUC (85%) en de C_{max} (47%) in vergelijking tot

vrijwilligers van dezelfde leeftijd zonder leverfunctiestoornis. Daarnaast waren de AUC en C_{max}-waarden voor de N-desmethyl-metaboliet significant verhoogd met respectievelijk 154% en 87% bij personen met cirrose in vergelijking tot personen met een normale leverfunctie. De farmacokinetiek van sildenafil bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen is niet onderzocht.

Populatiefarmacokinetiek
Bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie waren de gemiddelde steady state concentraties 20 – 50% hoger dan bij gezonde vrijwilligers binnen het onderzochte doseringsbereik van 20 – 80 mg driemaal daags. Er was een verdubbeling van de C_{min} vergeleken met gezonde vrijwilligers. Beide bevindingen suggereren een lagere klaring en/of een hogere orale biologische beschikbaarheid van sildenafil bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie in vergelijking tot gezonde vrijwilligers.

Pediatrische patiënten
Uit de analyse van het farmacokinetische profiel van sildenafil bij patiënten die bij pediatrische klinische onderzoeken waren betrokken, bleek lichaamsgewicht een goede voorspeller van de blootstelling aan het geneesmiddel bij kinderen te zijn. De halfwaardetijden van de plasmaconcentraties van sildenafil werden geschat te liggen tussen 4,2 en 4,4 uur voor een lichaamsgewicht tussen 10 en 70 kg en vertoonden geen verschillen die klinisch relevant leken te zijn. De C_{max} na een enkelvoudige, oraal toegediende dosis van 20 mg sildenafil werd geschat op 49, 104 en 165 ng/ml voor patiënten van respectievelijk 70, 20 en 10 kg. De C_{max} na een enkelvoudige, oraal toegediende dosis van 10 mg sildenafil werd geschat op 24, 53 en 85 ng/ml voor patiënten van respectievelijk 70, 20 en 10 kg. T_{max} werd geschat op ongeveer 1 uur en was bijna onafhankelijk van het lichaamsgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens gebaseerd op conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit, lieten geen speciaal risico voor mensen zien.

Bij jongen van ratten die pre- en postnataal behandeld waren met 60 mg/kg sildenafil, werden een verminderde nestgrootte, een lager gewicht van het jong op dag 1 en een verminderde 4-daagse overleving gezien bij blootstellingen die ongeveer vijftig keer de verwachte humane blootstelling van 20 mg driemaal daags bedroegen. Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen, die relevant zouden kunnen zijn voor klinisch gebruik, bij dieren bij klinisch relevante blootstellingsniveaus die niet ook bij klinische onderzoeken zijn waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Microkristallijne cellulose
Calciumwaterstoffosfaat
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling
Hypromellose
Macrogol 6000
Talk
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVdC-Aluminium blisterverpakkingen of geperforeerde eenheidsafleververpakkingen met 30, 90, 90x1 of 300 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering

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

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem

Nederland

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

RVG 118414

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 december 2016
Datum van laatste verlenging: 24 juni 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.8 en 5.1: 12 januari 2023

1022.7v.LD