1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Balcoga 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, ronde (diameter: 7,1 mm), biconvexe filmomhulde tablet, aan één zijde gemerkt met “20”.

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 oud met pulmonale arteriële hypertensie. Werkzaamheid in termen van verbetering van het inspanningsvermogen of de pulmonale hemodynamiek is aangetoond bij primaire pulmonale hypertensie en 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 met de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. In geval van klinische verslechtering ondanks de behandeling met Balcoga dienen alternatieve therapieën te worden overwogen.

Dosering

Volwassenen
De aanbevolen dosering is 20 mg driemaal daags (t.i.d.). Artsen dienen patiënten die vergeten zijn sildenafil in te nemen aan te raden zo snel mogelijk een dosis in te nemen en dan de normale dosis voort te zetten. Patiënten mogen geen dubbele dosis innemen om een vergeten dosis in te halen.

Pediatrische patiënten (1 tot 17 jaar)

Voor pediatrische patiënten van 1 tot 17 jaar oud is de aanbevolen dosering bij patiënten ≤20 kg driemaal daags 10 mg en voor patiënten >20 kg driemaal daags 20 mg. Doses hoger dan aanbevolen mogen niet worden gebruikt bij pediatrische patiënten met PAH (zie ook rubrieken 4.4 en 5.1).

De 20 mg tablet mag niet worden gebruikt wanneer driemaal daags 10 mg aan jongere patiënten toegediend moet worden. Er zijn andere farmaceutische vormen beschikbaar om toe te dienen aan patiënten ≤20 kg en aan andere jongere patiënten die niet in staat zijn tabletten door te slikken.

Patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken
In het algemeen dienen doseringsaanpassingen alleen te worden toegepast na een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's. Een vermindering van de dosering tot tweemaal daags 20 mg dient te worden overwogen wanneer sildenafil wordt toegediend aan patiënten die reeds worden behandeld met CYP3A4-remmers zoals erytromycine of saquinavir. Een verlaging van de dosering tot eenmaal daags 20 mg 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. Dosisaanpassingen van sildenafil kunnen nodig zijn bij gelijktijdige toediening van CYP3A4-inductoren (zie rubriek 4.5).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen (≥65 jaar)
Dosisaanpassingen zijn niet nodig bij ouderen. De klinische werkzaamheid, gemeten als de 6-minutenloopafstand, zou minder kunnen zijn bij ouderen.

Nierinsufficiëntie
Bij patiënten met nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet nodig, ook niet bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min). Alleen als de behandeling niet goed wordt verdragen, dient een vermindering van de dosering tot tweemaal daags 20 mg te worden overwogen na een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's.

Leverinsufficiëntie
Bij patiënten met leveninsufficiëntie (Child-Pugh klasse A en B) is aanpassing van de dosering niet a priori nodig. Alleen als de behandeling niet goed wordt verdragen, dient een vermindering van de dosering tot tweemaal daags 20 mg te worden overwogen na een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's.

Balcoga is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leveninsufficëntie (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 Balcoga 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 van de behandeling met Balcoga niet geassocieerd is met een rebound-verslechtering van pulmonale arteriële hypertensie. Om echter het mogelijke optreden van plotselinge klinische verslechtering na stopzetting te vermijden dient een geleidelijke

doseringsvermindering te worden overwogen. Extra controle wordt aanbevolen tijdens de periode van afbouwen.

Wijze van toediening
Sildenafil is enkel voor oraal gebruik. De tabletten dienen om de ongeveer 6 tot 8 uur te worden ingenomen, al dan niet in combinatie met voedsel.

4.3 Contra-indicaties

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

Gelijktijdige toediening met stikstofoxidedonoren (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 niet-arterieel anterieur ischemisch oogzenuwlijden (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION), ongeacht of dit voorval gerelateerd was aan eerdere blootstelling aan een PDE5-remmer of niet (zie rubriek 4.4).

De veiligheid van sildenafil is niet bestudeerd in de volgende subgroepen van patiënten en het gebruik ervan is daarom gecontra-indiceerd:
Ernstige leverinsufficiëntie.
Recent doorgemaakte beroerte of myocardinfarct.
Ernstige hypotensie (bloeddruk <90/50 mm Hg) bij aanvang.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De werkzaamheid van sildenafil is niet vastgesteld bij patiënten met ernstige pulmonale arteriële hypertensie (functionele klasse IV). Indien de klinische situatie verslechtert, dienen therapieën die aanbevolen worden bij het ernstige stadium van de ziekte (bijv. epoprostenol) overwogen te worden (zie rubriek 4.2). De voordeel/risico-ratio van sildenafil is niet vastgesteld bij patiënten die beoordeeld worden als functionele WHO klasse I van pulmonale arteriële hypertensie.

Er zijn studies uitgevoerd met sildenafil bij vormen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) 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 langetermijnextensie-onderzoek bij kinderen is een toename gezien van het aantal sterfgevallen bij patiënten die doses kregen die hoger waren dan de aanbevolen dosis. Daarom dienen hogere doses dan aanbevolen niet te worden toegediend aan pediatrische patiënten met PAH (zie ook rubriek 4.2 en 5.1).

Retinitis pigmentosa

De veiligheid van sildenafil is niet bestudeerd bij patiënten met bekende erfelijke degeneratieve afwijkingen van de retina zoals *retinitis pigmentosa* (een klein deel 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 moeten artsen zorgvuldig 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 post-marketing ervaring met sildenafil bij erectiestoornissen zijn een aantal ernstige cardiovasculaire voorvallen, waaronder myocardinfarct, instabiele angina pectoris, plotselinge hartdood, ventriculaire aritmie, hersenbloeding, TIA, hypertensie en hypotensie, gerapporteerd in tijdelijk verband met het gebruik van sildenafil. De meeste van deze patiënten, maar niet allemaal, hadden reeds aanwezige cardiovasculaire risicofactoren. Van veel van deze voorvallen werd gemeld dat zij tijdens of kort na de geslachtsgemeenschap optraden en van enkele 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 of 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 post-marketing ervaring met sildenafil zijn lang aanhoudende erecties en priapisme gemeld. Wanneer een erectie langer dan 4 uur aanhoudt, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen. Als priapisme niet onmiddellijk wordt behandeld, kan dit leiden tot beschadiging van het penisweefsel en permanent verlies van 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 waarvoor ziekenhuisopname noodzakelijk was gemeld bij patiënten die sildenafil kregen dan bij degenen die een placebo ontvingen. Dit leidde tot het voortijdig stopzetten van deze studie.

Visuele bijwerkingen
Gevallen van visusstoornissen zijn spontaan gemeld in relatie 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 samenhang met de inname van sildenafil en andere PDE5-remmers (zie rubriek 4.8). In 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 bij de toediening van sildenafil 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 kans op 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 een actief ulcus pepticum. Daarom dient toediening van sildenafil aan deze patiënten alleen te geschieden na zorgvuldige afweging 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, mochten zich verschijnselen van longoedeem voordoen wanneer 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 rubriek 4.5 en 5.1).

Gelijktijdig gebruik met andere PDE5-remmers
De veiligheid en werkzaamheid van sildenafil in combinatie met andere PDE5-remmers, waaronder Viagra, zijn niet onderzocht bij PAH-patiënten. Daarom wordt het gebruik van dergelijke combinaties niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Balcoga bevat natrium
Dit geneesmiddel 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
Het metabolisme van sildenafil 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 rubriek 4.2 en 4.3 voor dosisaanbevelingen.

In vivo onderzoek
Er heeft een evaluatie plaatsgevonden van gelijktijdige toediening van oraal sildenafil en intraveneus epoprostenol (zie rubriek 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 niet in gecontroleerde klinische studies 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 liet zien dat de sildenafilklaring werd verlaagd en/of de orale biologische beschikbaarheid werd vergroot bij gelijktijdige toediening met substraten van CYP3A4 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 dan bij patiënten die geen geneesmiddelen van deze klassen gebruikten. De blootstelling aan sildenafil was vijfmaal hoger bij een dosering van driemaal daags 80 mg dan bij een dosering van driemaal daags 20 mg. Dit concentratiebereik omvat de toename van de blootstelling aan sildenafil die werd waargenomen in speciaal opgezette onderzoeken naar geneesmiddelinteractie met CYP3A4-remmers (behalve de sterkste CYP3A4-remmers, zoals ketoconazol, itraconazol en ritonavir).

CYP3A4-inductoren leken een substantiële invloed op de farmacokinetiek van sildenafil te hebben bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie, wat 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, waaronder een 12 weken durend onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van oraal sildenafil 20 mg driemaal daags wanneer dit middel werd toegevoegd aan een stabiele dosis bosentan (62,5 mg-125 mg tweemaal daags), gaf een daling aan van de blootstelling aan sildenafil wanneer dit middel gelijktijdig met bosentan werd toegediend. Dit is vergelijkbaar met de waarnemingen bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 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, een zeer sterke P450-remmer, 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. Op grond van deze farmacokinetische bevindingen 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 140% toename van de

C_{max} van sildenafil en een 210% toename 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 dosis nodig. Cimetidine (800 mg), een cytochroom P450-remmer en een niet-specifieke CYP3A4-remmer, veroorzaakte een 56% toename van de plasmaconcentraties van sildenafil wanneer het samen met sildenafil (50 mg) werd toegediend aan gezonde vrijwilligers. Er is geen aanpassing van de dosis 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 tussen dat van ritonavir en dat van CYP3A4-remmers zoals saquinavir of erytromycine ligt, een zevenvoudige verhoging van de blootstelling wordt verondersteld. Daarom worden dosisaanpassingen 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 in vergelijking 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 dosis 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 (ethinylestradiol 30 microgram en levonorgestrel 150 microgram) had geen effect op de farmacokinetiek van sildenafil.

Nicorandil is een hybride van kaliumkanaalactivator en nitraat. Door de nitraatcomponent kan het ernstige interacties met sildenafil 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 micromolair).

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 atorvastatineblootstelling (de AUC nam met 11% toe), wat 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) potentieerde de verlenging van de bloedingstijd door acetylsalicylzuur (150 mg) niet.

De bloeddrukverlagende effecten van alcohol bij gezonde vrijwilligers met een gemiddelde maximum alcoholbloedspiegel van 80 mg/dl werden niet versterkt door sildenafil (50 mg).

In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers gaf sildenafil in de ‘steady state’ (80 mg driemaal daags) een 50% toename van de AUC van bosentan (125 mg tweemaal per dag). Een populatie-farmacokinetische analyse van de gegevens van een onderzoek met volwassen PAH-patiënten op 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 rubriek 4.4 en 5.1).

In een specifieke interactiestudie, waarin sildenafil (100 mg) gelijktijdig met amlodipine werd toegediend aan patiënten met verhoogde bloeddruk, werd een additionele daling van de systolische bloeddruk in liggende houding van 8 mm Hg waargenomen. De daarbij horende additionele verlaging van de diastolische bloeddruk in liggende houding was 7 mm Hg. Deze additionele bloeddrukverlagingen waren vergelijkbaar met de bloeddrukverlaging veroorzaakt door 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 mm Hg 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, zoals duizeligheid en licht gevoel in het hoofd; er waren echter geen meldingen van 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, dat 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 van sildenafil 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 als PDE5-remmers werden gecombineerd met riociguat. In klinische studies bleek riociguat het bloeddrukverlagende effect van PDE5-remmers te vergroten. Bij de bestudeerde populatie was er geen bewijs voor 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 (ethinylestradiol 30 microgram en levonorgestrel 150 microgram).

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 een gebrek aan gegevens over de effecten van sildenafil bij zwangere vrouwen wordt sildenafil niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden tenzij zij geschikte anticonceptiemaatregelen nemen.

Zwangerschap
Er zijn geen gegevens over het gebruik van sildenafil door zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten op zwangerschap en embryonale/foetale ontwikkeling. Uit de resultaten van dieronderzoek is toxiciteit op de postnatale ontwikkeling gebleken (zie rubriek 5.3).

Vanwege een gebrek aan gegevens mag sildenafil niet gebruikt worden door zwangere vrouwen tenzij het strikt noodzakelijk is.

Borstvoeding
Er zijn geen geschikte en gecontroleerde onderzoeken bij vrouwen die borstvoeding geven. Uit gegevens van één vrouw die moedermelk geeft blijkt dat sildenafil en zijn actieve metaboliet N-desmethylsildenafil in zeer lage hoeveelheden in de moedermelk terecht komen. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar betreffende bijwerkingen in kinderen die borstvoeding hebben gekregen, maar naar verwachting veroorzaken ingenomen hoeveelheden geen bijwerkingen. Voorschrijvers moeten zorgvuldig beoordelen of de klinische noodzaak van het gebruik van sildenafil door de moeder opweegt tegen de mogelijke bijwerkingen op het kind dat de moedermelk krijgt.

Vruchtbaarheid
Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

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

Omdat in klinisch onderzoek met sildenafil duizeligheid en visusstoornissen zijn gerapporteerd, is het van belang dat patiënten weten hoe ze op sildenafil reageren, 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 bedroeg 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%, vergeleken met 2,9% bij de patiënten met placebo. Van de 277 proefpersonen die werden behandeld in dit onderzoek, 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 verdraagbaarheid) 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 hyperemie, 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 er 242 toegelaten tot een langlopend vervolgonderzoek. Doses tot 80 mg werden driemaal daags toegediend en na 3 jaar ontving 68% van de 133 patiënten met de onderzoeksbehandeling sildenafil 80 mg driemaal daags.

In de twee placebogecontroleerde studies waren de bijwerkingen in het algemeen licht tot matig ernstig. De meest gerapporteerde bijwerkingen die optraden (vaker dan 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 de onderstaande tabel 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 naar pulmonale arteriële hypertensie bij doses van 20, 40 of 80 mg t.i.d. 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 post-marketing ervaring worden cursief weergegeven.

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

Systeem/Orgaanklasse volgens MedDRA (V14.0)	**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, visuele beperking, wazig zien, fotofobie, chromatopsie, cyanopsie, oogirritatie, oculaire hyperemie
Soms	verminderde gezichtsscherpte, diplopie, abnormaal gevoel in het oog
Niet bekend	*niet-arterieel anterieur ischemisch oogzenuwlijden (NAION)*, retinale bloedvatocclusie*, gezichtsvelddefect**
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Vaak	vertigo
Niet bekend	*plotseling gehoorverlies*
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	blozen
Niet bekend	*hypotensie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	epistaxis, hoesten, 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 de 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 over het geheel genomen overeen met dat van volwassenen (zie tabel hierboven). De meest voorkomende bijwerkingen die optraden (met een frequentie ≥1%) bij patiënten op sildenafil (gecombineerde doses) en met een frequentie >1% ten opzichte van patiënten op 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, rhinitis (elk 2,9%).

Van de 234 pediatrische proefpersonen die werden behandeld in het placebogecontroleerde kortetermijnonderzoek, werden er 220 pediatrische proefpersonen opgenomen in het langetermijnextensie-onderzoek. 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 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 ernstig.

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%) 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 werd aangenomen dat ze behandelingsgerelateerd waren: 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 met eenmalige doseringen tot 800 mg waren de bijwerkingen gelijk aan die bij lagere doseringen, zij het ernstiger en met een toegenomen incidentie. Bij enkelvoudige doses van 200 mg was de incidentie van bijwerkingen (hoofdpijn, blozen, duizeligheid, dyspepsie, verstopte neus en visusstoornissen) verhoogd.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Urologica. Middelen bij erectiestoornis, 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. Naast de aanwezigheid van dit enzym in het corpus cavernosum van de penis is PDE5 ook aanwezig in het pulmonale vaatstelsel. Sildenafil verhoogt dus 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 op PDE5 is sterker dan op andere bekende fosfodiësterases. Het is 10 keer selectiever voor PDE5 dan voor PDE6, dat betrokken is bij het fototransductiemechanisme 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. Met name is de selectiviteit van sildenafil voor PDE5 meer dan 4000 maal groter dan die voor PDE3, de cAMP-specifieke fosfodiësterase-isovorm die een rol speelt bij de regulering van de contractiliteit van het hart.

Sildenafil veroorzaakt een lichte en voorbijgaande daling van de systemische bloeddruk die in de meeste gevallen geen klinische effecten tot gevolg heeft. Na langdurig gebruik van 80 mg driemaal daags door patiënten met systemische hypertensie was de gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in de systolische en diastolische bloeddruk een afname van respectievelijk 9,4 mm Hg en 9,1 mm Hg. Na langdurig gebruik van 80 mg driemaal daags door patiënten met pulmonale arteriële hypertensie werd een geringere afname van de bloeddruk gevonden (een verlaging van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk met 2 mm Hg). Bij de aanbevolen dosering van 20 mg driemaal daags is geen daling van de 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 gebruik van 80 mg driemaal daags door 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 (>70% vernauwing van ten minste één kransslagader) daalde de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk in rust met respectievelijk 7% en 6%, vergeleken met baseline. De gemiddelde pulmonale systolische bloeddruk daalde met 9%. Sildenafil had geen effect op het hartminuutvolume en verstoorde de bloedstroom door de vernauwde kransslagaders niet.

In sommige gevallen zijn 1 uur na inname van een 100 mg dosis kleine en voorbijgaande veranderingen in het kleuronderscheidend vermogen (blauw/groen) gezien; 2 uur na inname waren deze effecten niet meer meetbaar. Er werd hiervoor gebruik gemaakt van de Farnsworth-Munsell 100 kleurschakeringtest. 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 veranderingen in de uitgevoerde visuele testen (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 de 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-minutenloopafstand van 100 tot en met 450 meter (gemiddelde: 344 meter). 175 van de geïncludeerde patiënten (63%) hadden de diagnose primaire pulmonale hypertensie, 84 (30%) de diagnose PAH geassocieerd met bindweefselziekte en 18 (7%) van de patiënten hadden de diagnose 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-minutenloopafstand 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 of verwante stoffen en endothelinereceptorantagonisten 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 voor werkzaamheid was de verandering van de 6-minuten loopafstand (6MLA) in week 12 ten opzichte van baseline. Een statistisch significante toename van de 6MLA in vergelijking met placebo werd waargenomen in alle 3 sildenafildosisgroepen. De placebogecorrigeerde toenames van de 6MLA bedroegen 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 t.i.d. 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 naar WHO functionele klasse werd een statistisch significante toename van de 6MLA waargenomen in de 20 mg dosis groep. Voor klasse II en klasse III werden placebogecorrigeerde toenames van respectievelijk 49 meter (p=0,0007) en 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 ten aanzien van etiologie (primaire en met bindweefselziekte geassocieerde PAH), WHO functionele klasse, geslacht, ras, locatie, gemiddelde pulmonale arteriële bloeddruk en pulmonale vaatweerstandsindex (PVWI).

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

Langetermijn overlevingsgegevens bij naïeve patiëntengroepen
Patiënten uit de belangrijkste studie konden deelnemen aan een langetermijn open label extensiestudie. Na 3 jaar ontving 87% van de patiënten een dosis van 80 mg t.i.d. In totaal werden 207 patiënten behandeld met sildenafil in het kernonderzoek en hun langetermijnoverlevingsstatus werd minimaal 3 jaar beoordeeld. In 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 (bij gebruik 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%) geïncludeerd. De meeste patiënten behoorden op uitgangsniveau tot WHO functionele klasse II (68/267, 26%) of III (175/267, 66%); 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 met 20 mg tot 40 mg en daarna 80 mg, driemaal daags, naar verdraagbaarheid) in combinatie met intraveneus epoprostenol.

Het primaire eindpunt van de werkzaamheid was de verandering van de 6-minutenloopafstand in week 16 ten opzichte van baseline. Vergeleken met placebo was er een statistisch significant voordeel voor sildenafil in de 6-minutenloopafstand. Er werd een gemiddelde placebogecorrigeerde toename van 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 vergeleken met 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 van de gemiddelde pulmonale arteriële druk (mPAP) vergeleken met de placebopatiënten. Een gemiddeld placebogecorrigeerd behandelingseffect van -3,9 mm Hg werd waargenomen ten gunste van sildenafil (95% BI: -5,7; -2,1) (p=0,00003). De tijd tot klinische verslechtering was een secundair eindpunt; dit werd gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatie tot het eerste optreden van een klinisch verslechteringsvoorval (overlijden, longtransplantatie, begin van een behandeling met bosentan of klinische achteruitgang die een verandering van de behandeling met epoprostenol vereiste). De behandeling met sildenafil vertraagde significant de tijd tot klinische verslechtering van PAH vergeleken met placebo (p=0,0074). 23 mensen ondervonden klinische 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-epoprostenolonderzoek
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 driemaals daags. In totaal werden er in het oorspronkelijke onderzoek 134 patiënten met sildenafil behandeld en hun langetermijnoverlevingsstatus werd minimaal 3 jaar beoordeeld. In deze groep waren de Kaplan-Meier-schattingen voor 1-, 2- en 3-jaarsoverleving respectievelijk 92%, 81% en 74%.

Werkzaamheid en veiligheid bij volwassen patiënten met PAH (bij gebruik in combinatie met bosentan)
Er werd een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd met 103 klinisch stabiele PAH-patiënten (WHO FK II en III) die gedurende minimaal drie maanden werden behandeld met bosentan. De 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 de placebogroep. 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 de placebogroep.

De bijwerkingen waren over het algemeen vergelijkbaar tussen de twee behandelingsgroepen (sildenafil plus bosentan vs. bosentan alleen), en consistent met het bekende veiligheidsprofiel van sildenafil bij gebruik als monotherapie (zie rubriek 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-tot-pulmonale aftakking 37%, chirurgisch herstel 30%]. In dit onderzoek waren 63 van de 234 (27%) patiënten <7 jaar oud (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 hadden nooit een specifieke PAH-therapie gehad en noch het gebruik van prostacycline, prostacycline-analogen en endotheline-receptorantagonisten, noch het gebruik van argininesupplementen, nitraten, alfablokkers en sterke CYP450 3A4-remmers was in dit onderzoek toegestaan.

Het voornaamste doel van het onderzoek was om de werkzaamheid van een chronische behandeling van 16 weken met oraal sildenafil bij pediatrische patiënten te bepalen om het inspanningsvermogen te verbeteren zoals gemeten met de 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 kwaliteit van leven.

Patiënten werden aan één van de drie sildenafilbehandelingsgroepen toegewezen, lage (10 mg), gemiddelde (10-40 mg) of hoge (20-80 mg) doseringsschema's van sildenafil driemaal daags toegediend, of placebo. De werkelijke doses die binnen een groep toegediend werden, 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 sildenafilbehandelingsgroep (47,7%) en de placebobehandelingsgroep (41,7%).

Het primaire eindpunt was de placebogecorrigeerde procentuele verandering in piek-VO_2 vanaf baseline tot week 16 beoordeeld aan de hand van 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 sildenafilbehandelingsgroepen (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 versus placebo) waren niet statistisch significant (p=0,056) (zie tabel 2). Het geschatte verschil tussen de gemiddelde sildenafildosis en placebo was 11,33% (95% BI: 1,72 tot 20,94) (zie tabel 2).

Tabel 2: Placebogecorrigeerde % 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 covariabelen baseline piek-VO_2, etiologie en gewichtsgroep

Dosisgerelateerde verbeteringen werden opgemerkt in de pulmonale vasculaire weerstandsindex (PVWI) en de gemiddelde pulmonale arteriële druk (mPAP). De sildenafil gemiddelde en hoge dosisgroepen toonden beide PVWI-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 toonde 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 mm Hg). Verbeteringen werden opgemerkt in cardiale index bij alle drie sildenafilgroepen 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 placebogecontroleerde kortetermijnonderzoek, 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), 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 proefpersonen ingedeeld in de lage, gemiddelde en hoge dosisgroep. 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 dubbelblinde onderzoek en niet werden behandeld in het langetermijnextensieonderzoek, werden niet meegerekend).

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

Tijdens de uitvoering van het onderzoek werden in totaal 42 sterfgevallen gemeld, hetzij tijdens behandeling of deel uitmakend van de overlevings-follow-up. 37 sterfgevallen gebeurden voorafgaand aan de beslissing van de Data Monitoring Committee om proefpersonen omlaag te titreren naar een lagere dosis, naar aanleiding van de waargenomen onbalans in mortaliteit bij toename van de dosis sildenafil. De verdeling van deze 37 sterfgevallen over de lage, gemiddelde en hoge dosisgroep voor sildenafil in aantal (%) was respectievelijk 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%) en 22/100 (22%). Naderhand werden nog 5 extra sterfgevallen gemeld. De oorzaak van overlijden was gerelateerd aan PAH. Hogere dan de aanbevolen doses mogen niet worden toegediend aan pediatrische patiënten met PAH (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Piek-VO_2 werd 1 jaar na de start van het placebogecontroleerde onderzoek geëvalueerd. Van de met sildenafil behandelde patiënten die qua ontwikkeling in staat waren de CPET te volbrengen, toonden er 59/114 (52%) geen verslechtering van de piek-VO_2 sinds het begin van de behandeling met sildenafil. Tevens behielden of verbeterden 191 van de 229 proefpersonen (83%) die sildenafil hadden gekregen, hun WHO functionele klasse bij de 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 IVstudiegeneesmiddel 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 sildenafilbehandelingsgroep, 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. De 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 driemaal daagse orale toediening van sildenafil nemen de AUC en de C_{max} proportioneel toe met de dosis over het doseringsgebied van 20-40 mg. Na driemaal daagse orale toediening van 80 mg is een grotere dan proportionele toename van de sildenafil plasmaspiegels waargenomen. Bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie was de orale biologische beschikbaarheid van sildenafil na driemaal daags 80 mg gemiddeld 43% (90% BI: 27%-60%) hoger in vergelijking met de lagere doses.

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

Distributie
Het gemiddelde verdelingsvolume tijdens steady-state (V_{ss}) van sildenafil bedraagt 105 liter, wat duidt op distributie in de weefsels. Na driemaal daags een orale dosis van 20 mg bedraagt 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 vooral geklaard door de microsomale hepatische iso-enzymen CYP3A4 (hoofdroute) en CYP2C9 (nevenroute). De belangrijkste circulerende metaboliet ontstaat door N-demethylering van sildenafil. Het fosfodiësterase-selectiviteitsprofiel van deze metaboliet is vergelijkbaar met dat van sildenafil en het heeft in vergelijking met de moederstof een *in vitro* potentie voor PDE5 van ongeveer 50%. De N-desmethyl-metaboliet wordt verder gemetaboliseerd, met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van circa 4 uur. Bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie zijn de plasmaspiegels van de N-desmethyl-metaboliet echter ongeveer 72% van die van sildenafil na driemaal daagse toediening van 20 mg (wat neerkomt op een bijdrage van 36% aan de farmacologische effecten van sildenafil). Het hieruit volgende effect op de werkzaamheid is niet bekend.

Eliminatie
De totale lichaamsklaring van sildenafil is 41 l/h, met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van 3-5 uur. Na orale of intraveneuze toediening wordt sildenafil voor het grootste deel als metabolieten in de feces uitgescheiden (ongeveer 80% van de toegediende orale dosis) en in mindere mate via de urine (ongeveer 13% van de toegediende orale dosis).

Farmacokinetiek bij bijzondere patiëntgroepen

Ouderen
Bij oudere gezonde vrijwilligers (65 jaar en ouder) was de klaring van sildenafil verlaagd, resulterend in ongeveer 90% hogere plasmaconcentraties van sildenafil en de actieve N-desmethyl-metaboliet dan bij jongere gezonde vrijwilligers (18-45 jaar) werden aangetroffen. Door leeftijdsgebonden verschillen in de plasma-eiwitbinding was de bijbehorende toename van de ongebonden sildenafil plasmaconcentratie ongeveer 40%.

Nierfunctieinsufficiëntie
Bij vrijwilligers met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring=30-80 ml/min) was de farmacokinetiek van sildenafil na toediening 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, wat leidde tot een gemiddelde toename van de AUC en de C_{max} van respectievelijk 100% en 88% in vergelijking met vrijwilligers van dezelfde leeftijd zonder nierinsufficiëntie. Bovendien waren de AUC en de C_{max} van de N-desmethyl-metaboliet ook significant verhoogd met respectievelijk 200% en 79% bij mensen met ernstige nierinsufficiëntie in vergelijking met mensen met een normale nierfunctie.

Leverinsufficiëntie
Bij vrijwilligers met lichte tot matig ernstige levercirrose (Child-Pugh klasse A en B) was de klaring van sildenafil verlaagd, wat leidde tot een verhoging van de AUC (85%) en de C_{max} (47%) in vergelijking met vrijwilligers van dezelfde leeftijd zonder leverinsufficiëntie. Bovendien 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 met personen met een normale leverfunctie. De farmacokinetiek van sildenafil bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is niet onderzocht.

Populatiefarmacokinetiek
Bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie waren de gemiddelde concentraties in de ‘steady state’ binnen het onderzochte dosisbereik van 20-80 mg driemaal daags 20-50% hoger dan bij gezonde vrijwilligers. De C_{min} was tweemaal zo hoog als bij 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 met gezonde vrijwilligers.

Pediatrische patiënten
De analyse van het farmacokinetische profiel van sildenafil bij de patiënten in de pediatrische klinische onderzoeken toonde aan dat het lichaamsgewicht een goede voorspeller van de blootstelling aan het geneesmiddel bij kinderen was. Naar schatting lagen de halfwaardetijden van de plasmaconcentraties van sildenafil tussen 4,2 en 4,4 uur voor een lichaamsgewicht tussen 10 en 70 kg en ze 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 respectievelijk patiënten van 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 respectievelijk patiënten van 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 duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

In jongen van ratten die pre- en postnataal behandeld waren met 60 mg/kg sildenafil, werden een verminderde nestgrootte, een lager jonggewicht op dag 1 en een verminderde 4-daagse overleving gezien bij blootstellingen die ongeveer vijftig keer de verwachte humane blootstelling bij driemaal daags 20 mg bedroegen. Effecten in niet-klinische onderzoeken werden waargenomen bij blootstellingen die zodanig hoger dan de maximale humane blootstelling geacht werden dat dit op weinig relevantie voor klinisch gebruik duidt.

Er zijn geen bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinisch gebruik waargenomen 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
Watervrij calciumwaterstoffosfaat
Croscarmellosenatrium
Copovidon
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling
Hypromellose 2910
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol 4000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Aclar/aluminium blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten: 30, 90, 100, 150, 300 en bundelpakketten van 300 (2 verpakkingen van 150 of 3 verpakkingen van 100) filmomhulde tabletten.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 118424

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2016

Datum van laatste verlenging: 28 september 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 26 juni 2024