

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sildenafil Umedica 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 20 mg sildenafil (als citraat).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat ook 1,512 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ronde, filmomhulde tabletten van 6,5 mm, met aan de ene kant "1A4" erin gedrukt en aan de andere kant glad.

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 voor wat betreft verbetering van het inspanningsvermogen of 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 dit geneesmiddel, dienen alternatieve therapieën te worden overwogen.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering is 20 mg driemaal daags (t.i.d.). Artsen dienen patiënten die dit geneesmiddel vergeten in te nemen te vertellen 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 jaar 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 rubriek 4.4 en 5.1). De 20 mg tablet mag niet worden gebruikt wanneer driemaal daags 10 mg aan jongere patiënten toegediend moet worden. Andere farmaceutische vormen zijn mogelijk geschikter 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 20 mg tweemaal daags 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 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. Doseringaanpassingen 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-minuten loopafstand, zou minder kunnen zijn bij oudere patiënten.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met verminderde nierfunctie is aanpassing van de startdosering 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 20 mg tweemaal daags te worden overwogen na een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's.

Verminderde leverfunctie

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

Sildenafil is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klasse C), (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van sildenafil 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 dit geneesmiddel niet geassocieerd is 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 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-arteriële anterieure ischemische optische neuropathie (NAION), ongeacht of dit voorval gerelateerd was aan eerdere blootstelling aan een PDE5remmer 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 dit geneesmiddel 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 verhouding tussen voordelen en risico's van sildenafil is niet vastgesteld bij patiënten die in functionele WHO klasse I van pulmonale arteriële hypertensie geschat worden.

Er zijn onderzoeken uitgevoerd met sildenafil bij vormen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gerelateerd aan met 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 langetermijnnextensieonderzoek bij kinderen 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 niet te worden toegediend aan pediatrie 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 fosfodi-esterasen 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 postmarketingervaring met sildenafil bij erectiestoornissen is een aantal ernstige cardiovasculaire voorvallen, waaronder myocardinfarct, instabiele angina pectoris, plotselinge hartdood, ventriculaire aritmie, hersenbloeding, TIA, hypertensie en hypotensie gemeld 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).

Tijdens postmarketingervaring met sildenafil zijn lang aanhoudende erecties en priapisme gemeld. Wanneer een erectie langer dan 4 uur aanhoudt, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen. Als priapisme niet onmiddellijk wordt behandeld, kan dit leiden tot beschadiging van het penisweefsel en permanent verlies van de potentie (zie rubriek 4.8).

Vaso-occlusieve crises bij patiënten met sikkelcelanemie

Sildenafil mag niet worden gebruikt bij patiënten met secundaire pulmonale hypertensie als gevolg van sikkelcelanemie. In een klinisch onderzoek waren meer voorvallen van vaso-occlusieve crises gemeld waarbij ziekenhuisopname noodzakelijk was bij patiënten die sildenafil kregen dan bij degenen die een placebo ontvingen. Dit leidde tot het voortijdig stopzetten van dit onderzoek.

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 observationeel onderzoek gemeld in samenhang met de inname van sildenafil en andere PDE5-remmers (zie rubriek 4.8). In het geval van een plotselinge visusstoornis moet de behandeling met Sildenafil onmiddellijk worden gestopt en een alternatieve behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.3).

Alfablokkers

Voorzichtigheid is geboden 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 houdingsafhankelijke 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 laten weten hoe ze moeten handelen in geval van symptomen van houdingsafhankelijke hypotensie.

Bloedingsstoornissen

Uit onderzoek met humane 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 vasodilatoren (voornamelijk prostacycline) bij gebruik bij deze patiënten. Daarom dient bij toediening van sildenafil aan patiënten met pulmonale hypertensie de mogelijkheid van een geassocieerde veno-occlusieve aandoening te worden overwogen, mochten verschijnselen van longoedeem zich voordoen.

Galactose intolerantie

Lactosemonohydraat is aanwezig in de filmomhulling van de tablet. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucosegalactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

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 het gecombineerde gebruik van sildenafil voor erectiestoornissen (Viagra), zijn niet onderzocht bij PAH- patiënten. Daarom wordt het gebruik van dergelijke combinaties niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

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 onderzoeken 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 onderzoeken 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 80 mg driemaal daags dan bij 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 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 het in-vivo-interactieonderzoek 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 daags (in de 'steady state') gedurende 6 dagen bij gezonde vrijwilligers resulteerde in een afname van 63% van de AUC van sildenafil.

Een populatie-farmacokinetische analyse van de gegevens van sildenafil bij volwassen PAHpatiënten in klinische onderzoeken, inclusief een 12 weken durend onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van oraal sildenafil 20 mg driemaal daags wanneer dit middel wordt toegevoegd aan een stabiele dosis bosentan (62,5 mg – 125 mg tweemaal daags), wees op een daling in 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 toename van 300% (viervoudig) van de sildenafil-C_{max} en een toename van 1.000% (11-voudig) 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 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 toename van 56% van de plasmaconcentraties van sildenafil wanneer 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 tussen dat van ritonavir en dat van CYP3A4-remmers zoals saquinavir of erytromycine) ligt, 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 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 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 (ethinylestradiol 30 µg en levonorgestrel 150 µg) 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 (IC₅₀ >150 µM).

Er zijn geen gegevens over de interactie van sildenafil met niet-specifieke fosfodi-esteraseremmers 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), 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) 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 werd niet versterkt door sildenafil (50 mg).

In een onderzoek met gezonde vrijwilligers gaf sildenafil in de 'steady state' (80 mg driemaal daags) een toename van 50% van de AUC van bosentan (125 mg tweemaal per dag). Een populatiefarmacokinetische analyse van de gegevens van een onderzoek met volwassen PAH-

patiënten naar achtergrondtherapie met bosentan (62,5 mg – 125 mg tweemaal daags) wees op een stijging van de AUC van bosentan (20% (95% BI: 9,8 – 30,8) bij een 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 een gelijktijdige toediening met 80 mg sildenafil driemaal daags (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

In een specifiek interactieonderzoek, waarin sildenafil (100 mg) gelijktijdig met amlodipine werd toegediend aan patiënten met verhoogde bloeddruk, werd een additionele daling van de systolische bloeddruk in rugligging van 8 mmHg waargenomen. De daarbij horende additionele verlaging van de diastolische bloeddruk in rugligging was 7 mmHg. Deze additionele bloeddrukverlagingen waren vergelijkbaar met bloeddrukverlagingen die het gevolg waren van 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 onderzoekspopulaties werd een gemiddelde additionele daling van de systolische en diastolische bloeddruk in rugligging 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, 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 stikstofmonoxidendonoren of nitraten in welke vorm dan ook is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Riociguat: Preklinische onderzoeken toonden een additief systemisch bloeddrukverlagend effect aan als PDE5-remmers werden gecombineerd met riociguat. In klinische onderzoeken bleek riociguat het bloeddrukverlagend effect van PDE5-remmers te vergroten. 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 (ethinylestradiol 30 µg en levonorgestrel 150 µg).

Pediatrie patiënten

Interactie-onderzoeken werden slechts 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 niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden tenzij zij geschikte anticonceptie maatregelen 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 wat betreft zwangerschap en embryonale/foetale ontwikkeling. Uit de resultaten van dieronderzoek is toxiciteit wat betreft postnatale ontwikkeling gebleken (zie rubriek 5.3).

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

Borstvoeding

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij vrouwen die borstvoeding geven. Gegevens over één vrouw die borstvoeding gaf, 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 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 placebogecontroleerde hoofdonderzoek naar sildenafil bij pulmonale arteriële hypertensie, werden in totaal 207 patiënten gerandomiseerd naar en behandeld met 20 mg, 40 mg of 80 mg sildenafil t.i.d. 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 t.i.d. 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 hoofdonderzoek, werden 259 opgenomen in een langlopend extensieonderzoek. 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 t.i.d.

In een placebogecontroleerd onderzoek naar 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%, tegen 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 242

toegelaten tot een langlopend extensieonderzoek. Doses tot 80 mg werden t.i.d. toegediend en na 3 jaar ontving 68% van de 133 patiënten met de onderzoeksbehandeling sildenafil 80 mg t.i.d.

In de twee placebogecontroleerde onderzoeken waren de bijwerkingen in het algemeen licht tot matig van 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.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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 het hoofdonderzoek of in de sildenafil gecombineerde gegevensverzameling van beide placebogecontroleerde onderzoeken naar pulmonale arteriële hypertensie in doses van 20, 40 of 80 mg t.i.d. Ze worden weergegeven in onderstaande tabel per klasse en frequentiegroep (zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) 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.

Systeem/Orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA (V.14.0)	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen Vaak	cellulitis, influenza, bronchitis, sinusitis, rinitis, gastro-enteritis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen Vaak	Anemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Vaak	Vochtretentie
Psychische stoornissen Vaak	slapeloosheid, angst
Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak Vaak	hoofdpijn migraine, tremor, paresthesie, branderig gevoel, hypo-esthesie
Oogaandoeningen Vaak Soms Niet bekend	retinale bloeding, afgenomen gezichtsvermogen, wazig zien, fotofobie, chromatopsie, cyanopsie, oogirritatie, oculaire hyperemie verminderde gezichtsscherpte, diplopie, abnormaal gevoel in het oog <i>niet-arteriële anterieure ischemische optische neuropathie (NAION)*, retinale bloedvatocclusie*, gezichtsvelddefect*</i>

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	vertigo
	Niet bekend	<i>Plotseling gehoorverlies</i>
Bloedvataandoeningen		
	Zeer vaak	blozen
	Niet bekend	<i>hypotensie</i>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	epistaxis, hoest, verstopte neus
Maagdarmstelselaandoeningen		
	Zeer vaak	diarree, dyspepsie
	Vaak	gastritis, gastro-oesofageale refluxaandoening, aambeien, opzwellen van de buik, droge mond
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	alopecia, erytheem, nachtelijk zweten
	Niet bekend	<i>huiduitslag</i>
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	<i>priapisme, toename erecties</i>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	pyrexie

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

Pediatrische patiënten

In het placebogecontroleerde 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 gewoonlijk 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%), braken (10,9%), toename van erecties (inclusief spontane peniserecties bij de mannelijke

proefpersonen) (9%), misselijkheid, bronchitis (elk 4,6%), faringitis (4%), loopneus (3,4%) en pneumonie, rinitis (elk 2,9%).

Van de 234 pediatrische proefpersonen die werden behandeld in het placebogecontroleerde kortetermijnonderzoek, werden er 220 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 gemeld tijdens het kortetermijn- en langetermijnonderzoek waren in het algemeen dezelfde bijwerkingen die 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 bij 94 (41%) van de 229 proefpersonen gemeld die sildenafil toegediend kregen. Van de 94 proefpersonen die een ernstige bijwerking hebben gemeld, waren 14/55 (25,5%) in de lage dosisgroep, 35/74 (47,3%) in de middelhoge dosisgroep en 45/100 (45%) in de hoge dosisgroep. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen die met een frequentie van $\geq 1\%$ voorkwamen in de sildenafilgroep (gecombineerde doses) waren: pneumonie (7,4%), hartfalen en pulmonaire hypertensie (elk 5,2%), infectie van de bovenste luchtwegen (3,1%), rechts ventrikelfalen en gastro-enteritis (elk 2,6%), syncope, bronchitis, bronchopneumonie en pulmonaire arteriële hypertensie (elk 2,2%), pijn op de borst en tandcaries (elk 1,7%) en cardiogene shock, virale gastro-enteritis en urineweginfectie (elk 1,3%).

Van de volgende ernstige bijwerkingen wordt aangenomen dat ze behandelingsgerelateerd 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 de 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 noodzakelijke standaard ondersteunende maatregelen worden getroffen. Nierdialyse zal de klaring van sildenafil naar verwachting niet kunnen versnellen, aangezien sildenafil zich sterk bindt aan plasma-eiwitten en niet via de urine wordt geëlimineerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Sildenafil is een sterke en selectieve remmer van cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP)-specifiek fosfodi-esterase 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

Uit in-vitro-onderzoek is gebleken dat sildenafil selectief is voor PDE5. Het effect ervan op PDE5 is sterker dan op andere bekende fosfodi-esterases. Het is 10 keer selectiever dan voor PDE6, dat betrokken is bij het fototransductiemechanisme in de retina. Het is 80 keer selectiever dan voor PDE1 en meer dan 700 keer selectiever 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 fosfodi-esterase-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 mmHg en 9,1 mmHg. 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 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 gebruik van 80 mg driemaal daags door patiënten met pulmonale arteriële hypertensie werden geen klinisch relevante effecten op het ecg gerapporteerd.

In een onderzoek naar de hemodynamische effecten van een eenmalige orale toediening van 100 mg sildenafil bij 14 patiënten met ernstige coronaire hartziekten (>70% stenose 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 verstoort de bloedstroom door de vernauwde kransslagaders niet.

In sommige gevallen zijn 1 uur na inname van een 100 mg dosis milde veranderingen van voorbijgaande aard 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 kleurschakeringstest. 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 kleinschalig, placebogecontroleerd onderzoek met patiënten met vastgestelde maculadegeneratie op jonge leeftijd (n=9), toonde sildenafil (enkelvoudige dosis, 100 mg) geen significante verschillen in de uitgevoerde visustesten (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 met 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 onderzoeksgeneesmiddel. 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 6minuten loopafstand tussen 100 en 450 meter (inclusief) (gemiddelde: 344 meter). 175 van de geïncludeerde patiënten (63%) hadden de diagnose primaire pulmonale hypertensie, 84 (30%) hadden 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-minuten loopafstand van respectievelijk 378 en 326 meter; een kleiner aantal patiënten behoorde 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 uitgesloten van het onderzoek.

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 sildenafilosisgroepen. 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 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 t.i.d.).

Bij analyse naar 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 ten aanzien van etiologie (primaire en met bindweefselziekte geassocieerde PAH), WHO functionele klasse, geslacht, ras, locatie, gemiddelde pulmonale arteriële bloeddruk en pulmonale vaatweerstandindex (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 mmHg ($p=0,04$), 3,0 mmHg ($p=0,01$) 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.sec/cm⁵ ($p=0,0051$), -195 dyne.sec/cm⁵ ($p=0,0017$) en -320 dyne.sec/cm⁵ ($p<0,0001$) voor respectievelijk sildenafil 20

mg, 40 mg en 80 mg t.i.d. De procentuele vermindering van PVW voor sildenafil 20 mg, 40 mg en 80 mg t.i.d. 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 sildenafil-doses (d.w.z. 28%, 36% en 42% van de proefpersonen die respectievelijk 20 mg, 40 mg en 80 mg sildenafil t.i.d. ontvingen) een verbetering zien van ten minste één WHO functionele klasse ten opzichte van placebo (7%). De oddsratio'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 het hoofdonderzoek konden deelnemen aan een open-label langetermijnnextensieonderzoek. 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 langetermijn overlevingsstatus werd op minimaal 3 jaar geschat. 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 (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%) opgenomen. De meeste patiënten behoorden op baseline 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 verdraagzaamheid) 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, placebocorrigeerde 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 vergeleken met 7,7 meter voor patiënten met PAH geassocieerd met bindweefselziekte. Het verschil in resultaten tussen deze randomisatiesubgroepen 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 placebocorrigeerde 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 voorval van klinische verslechtering (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 proefpersonen ondervonden voorvallen van klinische verslechtering in de placebogroep (17,6%) vergeleken met 8 proefpersonen in de sildenafilgroep (6,0%).

Gegevens over overleving op de lange termijn in het achtergrond-epoprostenol onderzoek

Patiënten die werden toegelaten tot het onderzoek met epoprostenol als aanvullende behandeling, kwamen in aanmerking voor deelname aan een langlopend open-label extensieonderzoek. Na 3 jaar ontving 68% van de patiënten een dosis van 80 mg t.i.d. 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 3jaarsoverleving 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 proefpersonen met PAH (WHO FC 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 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 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).

Pediatrische patiënten

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 \geq 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, alfa-blokkers en sterke CYP450 3A4-remmers was in dit onderzoek toegelaten.

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 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 op baseline ondersteunende geneesmiddelen kreeg (anticoagulantia, digoxine, calciumkanaalblokkers, diuretica en/of zuurstof) was vergelijkbaar in de gecombineerde sildenafil-behandelingsgroep (47,7%) en de placebo-behandelingsgroep (41,7%).

Het primaire eindpunt was de placebocorrigeerde 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 (VO₂) waren vergelijkbaar in de sildenafil-behandelingsgroepen (17,37 tot 18,03 ml/kg/min), en enigszins hoger voor de placebo-behandelingsgroep (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: Placebocorrigeerde % verandering vanaf baseline in piek-VO₂ 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-VO₂, etiologie en gewichtsgroep

Dosisgerelateerde verbeteringen werden waargenomen met de pulmonale vasculaire weerstandsindex (PVRI) en gemiddelde pulmonale arteriële druk (mPAP). De middelhoge en hoge dosisgroepen met sildenafil 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 toonde ten opzichte van placebo (verschil van 2%). De middelhoge en hoge dosisgroepen met sildenafil 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 waargenomen met cardiale index bij alle drie sildenafilgroepen ten opzichte van placebo, 10%, 4% en 15% voor respectievelijk de lage, middelhoge 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 lage, middelhoge en hoge dosisgroepen met sildenafil 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 middelhoge of hoge dosisgroep (1:1), proefpersonen met een gewicht > 20 kg werden ingedeeld in de lage, middelhoge 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, middelhoge 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 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 was respectievelijk 94%, 93% en 85% in de lage, middelhoge en hoge dosisgroepen; voor patiënten met een startgewicht van ≤ 20 kg waren de overlevingsschattingen respectievelijk 94% en 93% voor patiënten in de middelhoge en hoge dosisgroep (zie rubriek 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-groep. 37 proefpersonen overleden voorafgaand aan de beslissing van de *Data Monitoring Committee* om omlaag te titreren naar een lagere dosis, naar aanleiding van de waargenomen onbalans in mortaliteit bij verhoogde doses sildenafil. De verdeling van deze 37 sterfgevallen over de lage, middelhoge 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-VO₂ werd 1 jaar na de start van het placebogecontroleerde onderzoek bepaald. Van deze met sildenafil behandelde patiënten die qua ontwikkeling in staat waren de CPET te volbrengen, toonden 59/114 proefpersonen (52%) geen verslechtering van de piek-VO₂ sinds 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 de evaluatie na 1 jaar.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met sildenafil bij pasgeborenen met pulmonale arteriële hypertensie (zie rubriek 4.2 zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

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 driemaal daagse orale dosering sildenafil nemen de AUC en de Cmax proportioneel toe met de dosis over het doseringsbereik van 20-40 mg. Na orale driemaaldaagse dosering 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, wordt de absorptiesnelheid verminderd 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 met 11% verminderd).

Distributie

Het gemiddelde distributievolume tijdens steady-state (V_{ss}) van sildenafil bedraagt 105 l, hetgeen duidt op distributie in de weefsels. Na orale doses van 20 mg driemaal daags bedraagt de gemiddelde maximale totale plasmaconcentratie van sildenafil in de 'steady state' ongeveer 113 ng/ml. Sildenafil en zijn belangrijkste circulerende N-desmethyl-metabooliet zijn voor ongeveer 96% aan plasmaeiwitten 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 metabooliet ontstaat door N-demethylering van sildenafil. Het fosfodi-esterase-selectiviteitsprofiel van deze metabooliet is vergelijkbaar met dat van sildenafil en het heeft in vergelijking met de moederstof een in-vitropotentie voor PDE5 van ongeveer 50%. De N-desmethyl-metabooliet wordt verder gemetaboliseerd, met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van circa 4 uur. Bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie zijn de plasmaspiegels van de N-desmethyl-metabooliet echter ongeveer 72% van die van sildenafil na driemaal daagse dosering van 20 mg, (hetgeen 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/uur, met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van 35 uur. Na orale of intraveneuze toediening wordt sildenafil voor het grootste deel als metaboolieten 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 in speciale patiëntengroepen

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-metabooliet dan de concentraties die bij jongere gezonde vrijwilligers (18-45 jaar) werden aangetroffen. Door leeftijdsgebonden verschillen in de plasma-eiwitbinding was de bijbehorende toename van de plasmaconcentratie van ongebonden sildenafil ongeveer 40%.

Nierfunctiestoornissen

Bij vrijwilligers met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (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, hetgeen 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 nierfunctiestoornis. Bovendien zijn de AUC en de C_{max} van de N-desmethyl-metabooliet ook

significant verhoogd met respectievelijk 200% en 79% bij mensen met ernstige nierfunctiestoornissen in vergelijking met mensen met een normale nierfunctie.

Leverfunctiestoornissen

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 leverfunctiestoornis. Bovendien waren de AUC- en C_{max}-waarden voor de N-desmethyl-metabool 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 leverfunctiestoornissen 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

Uit de analyse van het farmacokinetische profiel van sildenafil bij patiënten die in pediatrie klinische onderzoeken werden opgenomen bleek dat het lichaamsgewicht een goede voorspeller van de blootstelling aan het geneesmiddel bij kinderen was. 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 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 dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Bij 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

Calciumwaterstoffosfaat

Microkristallijne cellulose
Natriumcroscarmellose
Colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose (E464)
Lactosemonohydraat
Titaandioxide (E171)
Triacetine (E1518)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van PVC/aluminium in verpakkingsgrootten van 1 tablet, 10 tabletten, 90 tabletten en 300 tabletten.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Umedica Netherlands B.V.
Korte Lijnbaanssteeg 1 CB-4181
1012SL Amsterdam, Nederland

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

RVG 125697

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 mei 2021
Datum van laatste verlenging: 19 januari 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 30 mei 2025