

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Hezkue 12,5 mg/dosis, suspensie voor oraal gebruik

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke milliliter suspensie bevat sildenafilcitraat overeenkomend met 25 mg sildenafil (35,1 mg als sildenafilcitraat).

Bij elke actuatie komt 0,5 ml suspensie vrij, die 12,5 mg sildenafil bevat.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke milliliter suspensie bevat 1 mg natriumbenzoaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Witte tot gebroken witte suspensie voor oraal gebruik

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Voor de werkzaamheid van Hezkue is seksuele prikkeling noodzakelijk.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Gebruik bij volwassenen

De aanbevolen dosis is 2 ml (4 pompjes), overeenkomend met 50 mg sildenafil, ongeveer één uur voor de seksuele activiteit.

Op grond van de werkzaamheid en de verdraagbaarheid kan de dosis worden verhoogd tot 4 ml (8 pompjes), overeenkomend met 100 mg sildenafil, of verlaagd tot 1 ml (2 pompjes), overeenkomend met 25 mg sildenafil. De maximale aanbevolen dosis is 100 mg. De maximale aanbevolen doseringsfrequentie is eenmaal daags. Wanneer Hezkue tegelijk met voedsel wordt ingenomen kan, ten opzichte van een nuchtere toestand, het intreden van de werking worden vertraagd (zie rubriek 5.2).

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

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

Nierfunctiestoornissen

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

Omdat de klaring van sildenafil verminderd is bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min) dient een dosering van 25 mg te worden overwogen. Gebaseerd op de werkzaamheid en de verdraagbaarheid kan de dosis zo nodig stapsgewijs worden verhoogd tot 50 mg, maximaal 100 mg (zie rubriek 4.4 voor meer informatie).

Leverfunctiestoornissen

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

Pediatrische patiënten

Hezkue is niet geïndiceerd voor personen jonger dan 18 jaar.

Gebruik bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken

Met uitzondering van ritonavir, waarvoor gelijktijdige toediening met sildenafil niet wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4), dient een startdosis van 25 mg te worden overwogen bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.5).

Om de kans op het ontwikkelen van orthostatische hypotensie bij patiënten die alfablokkerbehandeling krijgen te minimaliseren, dienen patiënten stabiel op alfablokkertherapie te zijn ingesteld voordat wordt begonnen met de sildenafilbehandeling. Bovendien dient aanvang van de sildenafilbehandeling met een dosering van 25 mg te worden overwogen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

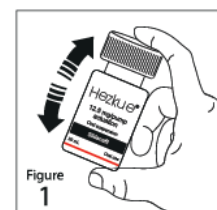
Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

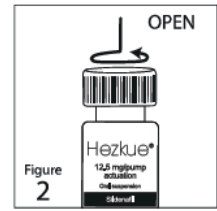
Dit geneesmiddel moet oraal worden toegediend. **Dien dit geneesmiddel niet toe via de neus en breng het niet op de huid aan.** Uw arts zal u het juiste aantal doses voorschrijven die u nodig hebt. Volg voor de correcte toediening de Instructies voor gebruik. Gebruik altijd de meegeleverde pomp.

Instructies voor gebruik

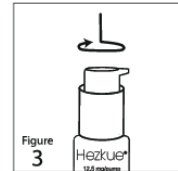
Schud het flesje vóór elk gebruik ongeveer 20 seconden lang krachtig om te zorgen dat het geneesmiddel goed vermengd is (Fig 1).



Verwijder de moeilijk door kinderen te openen schroefdop door die stevig omlaag te drukken en rechtsom te draaien. (Fig 2)



Plaats de doseerpomp bovenop het flesje en schuif de plastic buis voorzichtig in de vloeistof in het flesje. Houd de doseerpomp op de hals van het flesje en draai die linksom tot die stevig op het flesje vastzit. (Fig 3)



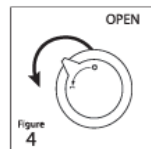
Draai het tuitje op de doseerpomp naar de open stand. (Fig 4)

Vóór elk gebruik (inclusief het allereerste gebruik):

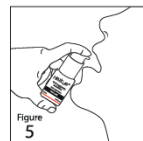
Activeer de pomp drie keer om de doseerpomp voor te bereiden (te ontluchten). Als er tijdens deze activaties vloeistof vrijkomt, verwijder die dan met absorberend materiaal.

De pomp is nu klaar voor gebruik. Elke spray bevat ongeveer 12,5 mg sildenafil.

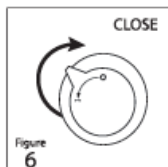
Als u de pomp niet ontlicht, kan het zijn dat de toegediende dosis te laag is.



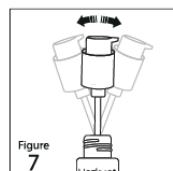
Houd uw hoofd iets achterover. Doe uw mond open en zet het flesje tegen uw kin (zie de figuur). Druk de doseerpomp het benodigde aantal keren in, volgens de dosis die uw arts heeft voorgeschreven. Spuit de suspensie op uw tong en slik die onmiddellijk met wat speeksel door. Zorg dat het tuitje niet rechtstreeks in contact komt met de binnenkant van uw mond of uw tong. (Fig 5)



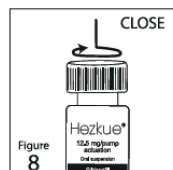
Draai het tuitje op de doseerpomp naar de gesloten stand. (Fig 6)



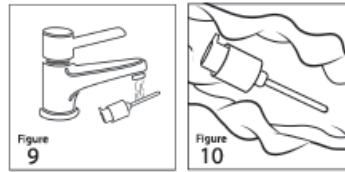
Verwijder de pomp van de fles door die rechtsom te draaien. Tik het plastic buisje tegen de binnenkant van het flesje om de vloeistof eruit te verwijderen. (Fig 7)



Zet de moeilijk door kinderen te openen schroefdop weer op het flesje en draai hem na elk gebruik onmiddellijk linksom om het flesje te sluiten. (Fig 8)



Was de doseerpomp goed met water. Zorg dat er geen geneesmiddel of water in de pomp achterblijft door die een aantal keren op absorberend materiaal te activeren. Laat de pomp goed drogen voor u hem weer gebruikt. (Fig 9 & 10)



OPMERKING VOOR PATIËNTEN - De doseerpomp van Hezkue moet vóór elke dosis worden ontluicht en na elk gebruik worden gewassen. Bij elk gebruik wordt dus een klein beetje geneesmiddel verspild. Per flesje van 30 ml wordt ongeveer 20 ml Hezkue daadwerkelijk gebruikt.

Als het geneesmiddel in het flesje onder de rode lijn komt (onderaan het flesje), stop dan met het gebruik ervan en gooi het flesje weg.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

In overeenstemming met zijn bekende effect op het stikstofmonoxide/cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP) mechanisme (zie rubriek 5.1), heeft sildenafil versterking van de hypotensieve effecten van nitraten laten zien. Gelijktijdige toediening van stoffen die stikstofmonoxide afgeven (zoals amylnitriet) of nitraten, ongeacht welke vorm, is daarom gecontra-indiceerd.

Gelijktijdige toediening van fosfodiësterasesremmers type 5 (PDE5-remmers), waaronder sildenafil, met guanylaatcyclasestimulatoren zoals riociguat, is gecontra-indiceerd omdat het mogelijk kan leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.5).

Geneesmiddelen voor de behandeling van erectiestoornissen, waaronder sildenafil, dienen niet gebruikt te worden door mannen voor wie seksuele activiteit wordt afgeraden (bijvoorbeeld patiënten met ernstige cardiovasculaire stoornissen zoals instabiele angina of ernstig hartfalen).

Sildenafil is gecontra-indiceerd bij patiënten met visusverlies in één oog als gevolg van een niet-arterieel anterior 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: patiënten met ernstige leverfunctiestoornis, patiënten met hypotensie (bloeddruk < 90/50 mmHg), patiënten die recent een beroerte of een myocardinfarct hebben doorgemaakt en bij patiënten met bekende erfelijke degeneratieve retinale stoornissen, zoals retinitis pigmentosa (een minderheid van deze patiënten heeft een genetische afwijking van retinale fosfodiësterases).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er dient een anamnese te worden afgenomen en lichamelijk onderzoek te worden uitgevoerd om de erectiestoornis te diagnosticeren en om eventuele onderliggende oorzaken vast te stellen, voordat farmacologische behandeling wordt overwogen.

Cardiovasculaire risicofactoren

Er is een zekere mate van cardiaal risico verbonden aan seksuele activiteit. Daarom dienen artsen de cardiovasculaire conditie van patiënten in overweging te nemen vóór aanvang van de behandeling van erectiestoornissen. Sildenafil heeft vaatverwijdende eigenschappen, waardoor milde en voorbijgaande verlaging van de bloeddruk optreedt (zie rubriek 5.1). Voordat sildenafil wordt voorgeschreven, dienen artsen zorgvuldig te overwegen of hun patiënten met bepaalde onderliggende aandoeningen, ongewenste gevolgen kunnen ondervinden door dergelijke vaatverwijdende effecten, vooral in combinatie met seksuele activiteit. Patiënten die gevoeliger zijn voor vaatverwijders zijn onder andere patiënten met outflowobstructie van het linker ventrikel (zoals aorta stenose, hypertrofe obstructieve cardiomyopathie) of met het zeldzame syndroom van multisysteematrofie wat zich uit als ernstig gestoorde autonome controle van de bloeddruk.

Sildenafil versterken het hypotensieve effect van nitraten (zie rubriek 4.3). Ernstige cardiovasculaire voorvallen, waaronder myocardinfarct, instabiele angina, plotselinge hartdood, ventriculaire aritmie, cerebrovasculaire hemorrhagie, transiënte ischemische aanvallen, hypertensie en hypotensie zijn in post-marketing surveillance gemeld in de tijdsspanne waarin sildenafil gebruikt werd. De meeste, maar niet al deze patiënten vertoonden preëxistente cardiovasculaire risicofactoren. Van vele 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

Geneesmiddelen voor de behandeling van erectiestoornissen, waaronder sildenafil, moeten voorzichtig worden toegepast bij patiënten met anatomische deformatie van de penis (zoals angulatie, fibrose van de corpora cavernosa of de ziekte van Peyronie) of bij patiënten met aandoeningen die kunnen predisponeren tot het optreden van priapisme (zoals sikkelcelanemie, multipel myeloom of leukemie).

Uit postmarketingervaring met sildenafil zijn af en toe lang aanhoudende erecties en priapisme gemeld. Wanneer een erectie langer dan 4 uur aanhoudt, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen. Indien priapisme niet onmiddellijk wordt behandeld, kan dit leiden tot beschadiging van het weefsel van de penis en een permanent verlies van de potentie.

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

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

Effecten op het gezichtsvermogen

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

Gelijktijdig gebruik met ritonavir

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

Gelijktijdig gebruik met alfablokkers

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

Effect na bloeding

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

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natriumbenzoaat per ml suspensie. Patiënten die een zoutarm dieet volgen, kunnen worden geïnformeerd dat dit geneesmiddel dus in wezen 'natriumvrij' is.

Vrouwen

Sildenafil is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op sildenafil

In vitro onderzoek

Sildenafil wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door de isovormen 3A4 (hoofdroute) en 2C9 (nevenroute) van het cytochroom P450 (CYP). Remmers van deze iso-enzymen kunnen daarom de klaring van sildenafil verlagen en inductoren van deze iso-enzymen kunnen de klaring van sildenafil verhogen.

In vivo onderzoek

Populatiefarmacokinetische analyse van klinische onderzoeksgegevens wees op een vermindering in sildenafilklaring wanneer toegediend in combinatie met CYP3A4-remmers (zoals ritonavir, ketoconazol, itroconazol, erytromycine en cimetidine). Alhoewel er geen toename van ongewenste voorvallen bij deze patiënten werd gezien wanneer sildenafil tegelijkertijd met een CYP3A4-remmer werd toegediend, dient een startdosis van 25 mg te worden overwogen.

Gelijktijdige toediening van de HIV-proteaseremmer ritonavir, die een zeer sterke remmer is van P450, bij een steady state (500 mg tweemaal daags) met sildenafil (100 mg, enkele dosis) resulteerde in een 300% (4-voudige) verhoging van de C_{max} van sildenafil en een 1000% (11-voudige) verhoging van de AUC van de sildenafil-plasmaspiegels. 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. Sildenafil had geen effect op de farmacokinetiek van ritonavir. Op basis van deze farmacokinetische resultaten wordt gelijktijdige toediening van sildenafil met ritonavir afgeraden (zie rubriek 4.4) en in geen geval mag de maximale dosis van sildenafil 25 mg per 48 uur overschrijden.

Gelijktijdige toediening van de HIV-proteaseremmer saquinavir, een CYP3A4-remmer, bij steady state (1200 mg driemaal daags) met sildenafil (100 mg, enkele dosis) resulteerde in een 140% stijging van de C_{max} van sildenafil en een 210% stijging van de AUC van sildenafil. Sildenafil had geen effect op de farmacokinetiek van saquinavir (zie rubriek 4.2). Van sterkere CYP3A4-remmers, zoals ketoconazol en itraconazol, zou een groter effect verwacht kunnen worden.

Wanneer een enkele 100 mg dosis sildenafil wordt toegediend met erytromycine, een specifieke CYP3A4-remmer, bij steady state (500 mg tweemaal daags, gedurende 5 dagen), werd een stijging van 182% gezien van de systemische sildenafil-blootstelling (AUC). Bij normale gezonde mannelijke vrijwilligers was er geen bewijs voor een effect van azitromycine (500 mg per dag, gedurende 3 dagen) op de AUC, C_{max} , T_{max} , eliminatiesnelheidsconstante of de erop volgende halfwaardetijd van sildenafil of zijn belangrijkste circulerende metaboliet. Cimetidine (800 mg), een cytochroom- P450-remmer en een niet-specifieke CYP3A4-remmer, veroorzaakte een stijging van de sildenafilplasmaconcentraties met 56%, wanneer het gelijktijdig met sildenafil (50 mg) werd toegediend aan gezonde vrijwilligers.

Grapefruitsap is een zwakke remmer van het CYP3A4-metabolisme in de darmwand en kan een lichte verhoging van de plasmaspiegels van sildenafil veroorzaken.

Een enkelvoudige dosis antacidum (magnesiumhydroxide/aluminiumhydroxide) had geen invloed op de biologische beschikbaarheid van sildenafil.

Hoewel voor geen enkel geneesmiddel specifieke interactiestudies werden uitgevoerd, liet populatiefarmacokinetisch onderzoek geen effect zien van gelijktijdige behandeling op sildenafilfarmacokinetiek wanneer gegroepeerd als CYP2C9-remmers (zoals tolbutamide, warfarine en fenytoïne), CYP2D6-remmers (zoals selectieve serotonine-heropnameremmers, tricyclische antidepressiva), thiazide en verwante diuretica, lis- en kaliumsparende diuretica, remmers van angiotensine-converterend enzym, calciumkanaalblokkers, bèta-adrenoreceptorantagonisten of inductoren van CYP450-metabolisme (zoals rifampicine, barbituraten). In een studie van gezonde mannelijke vrijwilligers resulteerde gecombineerde toediening van de endothelineantagonist bosentan (een inductor van CYP3A4 [matig], CYP2C9 en mogelijk CYP2C19) bij plateaufase (125 mg tweemaal daags) met sildenafil bij plateaufase (80 mg driemaal daags) in 62,6% en 55,4% afname in respectievelijk de AUC en C_{max} van sildenafil. Daarom veroorzaakt gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren, zoals rifampine, naar verwachting grotere afnames in de plasmaconcentratie van sildenafil.

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

Effecten 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 van cytochroom P450 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Gegeven de

piekplasmaconcentratie van sildenafil van ongeveer 1 µM na 100 mg sildenafil, is het onwaarschijnlijk dat Hezkue de klaring van substraten van deze iso-enzymen zal veranderen. Er zijn geen gegevens over de interactie van sildenafil met niet-specifieke fosfodiësteraseremmers, zoals theofylline of dipyridamol.

In vivo onderzoek

In overeenstemming met zijn bekende effect op het stikstofmonoxide/cGMP mechanisme (zie rubriek 5.1), heeft sildenafil versterking van de hypotensieve effecten van nitraten laten zien. Gelijktijdige toediening van stoffen die stikstofmonoxide afgeven of nitraten, ongeacht welke vorm, 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. klinische studies 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).

Gelijktijdige toediening van sildenafil aan patiënten die alfablokkertherapie krijgen, kan mogelijk leiden tot symptomatische hypotensie bij enkele individuen die hier gevoelig voor zijn. De kans hierop is het grootst binnen 4 uur na toediening van sildenafil (zie rubrieken 4.2 en 4.4). In drie specifieke geneesmiddelinteractiestudies werden de alfablokker doxazosine (4 mg en 8 mg) en sildenafil (25 mg, 50 mg of 100 mg) gelijktijdig toegediend aan patiënten met benigne prostaathyperplasie (BPH) die stabiel waren ingesteld op doxazosinetherapie. In deze studiepopulaties werden gemiddelde additionele bloeddrukdalingen in liggende positie waargenomen van respectievelijk 7/7 mmHg, 9/5 mmHg en 8/4 mmHg en gemiddelde additionele bloeddrukdalingen in staande positie van respectievelijk 6/6 mmHg, 11/4 mmHg en 4/5 mmHg. Bij gelijktijdige toediening van sildenafil en doxazosine aan patiënten die stabiel waren ingesteld op doxazosine, werd af en toe symptomatische orthostatische hypotensie gerapporteerd. Deze meldingen omvatten duizeligheid en een licht gevoel in het hoofd, maar geen syncope.

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

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

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

Combineren van de volgende klassen van antihypertensieve medicatie liet geen verschil zien in het bijwerkingenprofiel bij patiënten die sildenafil gebruikten in vergelijking met placebobehandeling: diuretica, bètablokkers, ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten, antihypertensieve geneesmiddelen (vaatverwijder en centraal werkend), adrenerge neuronblokkers, calciumkanaalblokkers en alfa-adrenoreceptorblokkers. In een specifieke interactiestudie werd sildenafil (100 mg) gelijktijdig met amlodipine toegediend aan hypertensiepatiënten. Er werd een additionele systolische bloeddrukdaling waargenomen, in liggende positie, van 8 mmHg. De corresponderende additionele diastolische bloeddrukdaling, gemeten in liggende positie was 7 mmHg. Deze additionele bloeddrukdalingen waren in dezelfde

orde van grootte als die gezien na toediening van alleen sildenafil aan gezonde vrijwilligers (zie rubriek 5.1).

Sildenafil (100 mg) had geen effect op de steady state-farmacokinetiek van de HIV-proteaseremmers saquinavir en ritonavir, welke beide CYP3A4-substraten zijn.

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

De toevoeging van een enkelvoudige dosis sildenafil aan sacubitril/valsartan in de 'steady state' bij patiënten met hypertensie werd geassocieerd met een significant grotere verlaging van de bloeddruk in vergelijking met de toediening van alleen sacubitril/valsartan. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer sildenafil wordt aangevangen bij patiënten die worden behandeld met sacubitril/valsartan.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Hezkue is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

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

Er zijn geen relevante bijwerkingen met betrekking tot de voortplanting gevonden in studies met ratten en konijnen na orale toediening van sildenafil.

Er was geen effect op de motiliteit of de morfologie van het sperma bij gezonde vrijwilligers na een eenmalige orale dosis van 100 mg sildenafil (zie rubriek 5.1).

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

Sildenafil kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Daar duizeligheid en veranderingen van het gezichtsvermogen zijn gerapporteerd in klinische onderzoeken met sildenafil, dienen patiënten zich bewust te zijn van de manier waarop ze op dit geneesmiddel reageren, voordat zij gaan rijden of machines gaan bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel van sildenafil is gebaseerd op 9570 patiënten in 74 dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studies. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen in klinische studies bij patiënten die met sildenafil werden behandeld, waren hoofdpijn, blozen, dyspepsie, verstopte neus, duizeligheid, nausea, opvliegers, visusstoornissen, afwijkingen in het kleurenzien en wazig zicht.

Bijwerkingen uit post-marketing surveillance zijn tijdens een geschatte periode >10 jaar bijeengebracht. Aangezien niet alle bijwerkingen aan de Houder van de vergunning voor het in de handel brengen worden gemeld en worden opgenomen in de veiligheidsdatabank, kunnen de frequenties van deze reacties niet betrouwbaar worden vastgesteld.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In onderstaande tabel zijn alle medisch belangrijke bijwerkingen, die optraden in klinische studies met een incidentie groter dan bij placebo, en medisch belangrijke bijwerkingen, die tijdens postmarketingonderzoek zijn gemeld, gerangschikt per systeem/orgaanklasse en frequentie (zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$), soms

($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1000$). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem / orgaanklasse	Zeerv vaak ($\geq 1/10$)	Vaak (> 1/100, < 1/10)	Soms ($\geq 1/1000$, <1/100)	Zelden ($\geq 1/10.000$, <1/1000)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Rhinitis	
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid	
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Slaperigheid, hypo-esthesie	Cerebro-vasculair accident, transiënte ischemische aanval, insult*, het opnieuw optreden van een insult*, syncope
Oogaandoeningen		Visuele kleurvervorming**, visuele stoornis, wazig zien	Stoornissen bij de traanvorming***, oogpijn, fotofobie, fotopsie, oculaire hyperemie, visuele helderheid, conjunctivitis	Niet-arteriële anterieure ischemische opticus-neuropathie (NAION)*, retinale vasculaire occlusie*, retinale bloeding, arterio-sclerotische retinopathie, retina-aandoening, glaucoom, gezichtsvelddefect, diplopie, verminderde visusscherpte, myopie, asthenopie, zwevende deeltjes in het glasvocht, iris-aandoening, mydriasis, halo's zien, ooggoedeem, oogzwellings,

				oog-aandoening, conjunctivale hyperemie, oogirritatie, abnormaal gevoel in het oog, ooglid-oedeem, verkleuring van de sclera
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo, tinnitus	Doofheid
Hartaandoeningen			Tachycardie, palpitaties	Plotse hartdood*, myocard-infarct, ventriculaire aritmie*, atrium-fibrillatie, instabiele angina
Bloedvataandoeningen		Roodhuid van de huid, opvliegers	Hypertensie, hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Neus-verstopping	Epistaxis, sinus-congestie	Bekneld gevoel van de keelstreek, neusoedeem, droge neus
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Misselijkheid, dyspepsie	Gastro-oesofageale refluxziekte, braken, pijn in de bovenbuik, droge mond	Hypo-esthesie oraal
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Huiduitslag	Stevens-Johnson-Syndroom (SJS)*, toxische epidermale necrolyse (TEN)*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Myalgie, pijn in de extremiteiten	
Nier- en urinewegaandoeningen			Hematurie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Penisbloeding, priapisme*,

				hemato- spermie, erectie toegenomen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen			Pijn op de borst, vermoeid- heid, het warm hebben	Prikkelbaar- heid
Onderzoeken			Verhoogde hartslag	

*Alleen gemeld tijdens postmarketingsurveillance;

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

***Stoornissen bij de traanvorming: droge ogen, verstoorde traanvorming en verhoogde traanvorming

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In onderzoeken bij vrijwilligers met eenmalige doseringen tot 800 mg waren de bijwerkingen vergelijkbaar met die bij lagere doseringen, zij het ernstiger en met een toegenomen incidentie. Doses van 200 mg gaven geen toename van de werkzaamheid maar verhoogden de incidentie van bijwerkingen (hoofdpijn, blozen, duizeligheid, dyspepsie, verstopte neus en veranderingen van het gezichtsvermogen).

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

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: urologica; geneesmiddelen gebruikt bij erectiestoornissen.

ATC-code: G04B E03.

Werkingsmechanisme

Sildenafil is een orale therapie voor erectiestoornissen. In natuurlijke situaties, dat wil zeggen bij seksuele prikkeling, herstelt het een verminderde erectiele functie door de bloedtoevoer naar de penis te verhogen.

Het fysiologische mechanisme dat verantwoordelijk is voor de erectie van de penis, impliceert de stikstofmonoxidevrijzetting (NO) in het corpus cavernosum tijdens seksuele stimulatie. Het stikstofmonoxide activeert vervolgens het enzym

guanylaatcyclase, wat resulteert in een verhoogde spiegel van cyclisch guanosine monofosfaat (cGMP). Deze stof zorgt ervoor dat de gladde spieren in het corpus cavernosum zich ontspannen, waardoor dit zich kan vullen met bloed.

Sildenafil is een krachtige en selectieve remmer van cGMP-specifiek fosfodiësterase van het type 5 (PDE5) in het corpus cavernosum, waar PDE5 verantwoordelijk is voor de afbraak van cGMP. Sildenafil grijpt perifeer aan bij het verkrijgen van een erectie. Sildenafil heeft geen direct relaxerend effect op geïsoleerd humaan corpus cavernosum-weefsel, maar bevordert het relaxerende effect van NO op dit weefsel aanzienlijk. Wanneer de NO/cGMP-route wordt geactiveerd, wat bij seksuele stimulatie gebeurt, leidt de remming van PDE5 door sildenafil tot verhoogde cGMP-spiegels in het corpus cavernosum. Seksuele stimulatie is daarom nodig om het farmacologische effect van sildenafil te bewerkstelligen.

Farmacodynamische effecten

Onderzoek in vitro heeft aangetoond dat sildenafil selectief is voor PDE5, dat betrokken is bij het erectieproces. Het effect op PDE5 is sterker dan op andere bekende fosfodiësterasen. Het is verder 10 keer selectiever voor PDE5 dan voor PDE6, betrokken bij de fototransductie in de retina. Bij doses van 100 mg is de selectiviteit voor PDE5 80 maal groter dan voor PDE1 en meer dan 700 maal groter dan voor PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 en 11. 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.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Twee klinische studies zijn specifiek opgezet om de periode te bestuderen na dosering, gedurende welke sildenafil een erectie kan veroorzaken in antwoord op seksuele stimulatie. In een penisplethysmografische (RigiScan) studie met nuchtere patiënten die sildenafil toegediend kregen was de mediane tijd tot aanvang van werking bij patiënten die een erectie kregen met een rigiditeit van 60% (voldoende voor geslachtsgemeenschap) 25 minuten (bereik: 12-37 minuten). In een aparte RigiScan studie was sildenafil nog in staat een erectie te veroorzaken als reactie op seksuele stimulatie tot 4 à 5 uur na de dosistoediening.

Sildenafil veroorzaakt milde en voorbijgaande verlaging van de bloeddruk; in de meerderheid van de gevallen leidt dit niet tot klinische effecten. De gemiddelde maximale afname in systolische bloeddruk, gemeten in liggende positie, na orale inname van 100 mg sildenafil was 8,4 mmHg. De corresponderende additionele diastolische bloeddrukdaling, gemeten in liggende positie was 5,5 mmHg. Deze afname van de bloeddruk is consistent met het vaatverwijdende effect van sildenafil, waarschijnlijk veroorzaakt door toename van cGMP-spiegels in het vasculaire gladde spierweefsel. Eenmalige orale doseringen tot 100 mg sildenafil lieten geen klinisch relevante effecten op het ECG zien bij gezonde vrijwilligers.

In een studie naar de hemodynamische effecten van een eenmalige orale toediening van 100 mg sildenafil bij 14 patiënten met ernstige coronaire hartziekten (>70% vernauwing van tenminste één kransslagader) daalde de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk in rust respectievelijk met 7% en 6%, vergeleken met de uitgangswaarde. De gemiddelde pulmonale systolische bloeddruk daalde met 9%. Sildenafil had geen effect op het hartminuutvolume en verminderde de bloedstroom door de vernauwde kransslagaders niet.

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde inspanningstest werden 144 patiënten met erectiele disfunctie en chronische stabiele angina beoordeeld die regelmatig

geneesmiddelen tegen angina kregen (behalve nitraten). Na een dosis van 100 mg lieten de resultaten geen klinisch relevante verschillen in tijd zien tussen sildenafil en placebo tot beperkende angina.

Milde en voorbijgaande veranderingen in kleuronderscheiding (blauw/groen) zijn in sommige gevallen aangetoond 1 uur na inname van een 100 mg dosis, 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 kleurdiscriminatie is gerelateerd aan de remming van PDE6, wat betrokken is bij de fototransductiecascade van de retina. Sildenafil heeft geen effect op de gezichtsscherpte of de contrastgevoeligheid. In een kleinschalige, placebo-gecontroleerde studie bij patiënten met vastgestelde juveniele maculadegeneratie (n=9), toonde sildenafil (enkele dosis, 100 mg) geen significante verschillen in de uitgevoerde visuele testen (visuele scherpte, Amsler-gridtest voor maculaonderzoek, kleurdiscriminatie met gesimuleerd verkeerslicht, Humphrey-perimeter en fotostress).

Er was geen effect op de motiliteit of de morfologie van het sperma bij gezonde vrijwilligers na een eenmalige orale dosis van 100 mg sildenafil (zie rubriek 4.6).

Meer informatie over klinisch onderzoek

In klinische studies (doses van 25 mg tot 100 mg) werd sildenafil aan meer dan 8000 patiënten in de leeftijd van 19-87 jaar toegediend. De volgende patiëntengroepen waren vertegenwoordigd: ouderen (19,9%), patiënten met hypertensie (30,9%), diabetes mellitus (20,3%), ischemische hartziekte (5,8%), hyperlipidemie (19,8%), ruggenmergletsel (0,6%), depressie (5,2%), transurethrale resectie van de prostaat (3,7%), radicale prostatectomie (3,3%). De volgende groepen waren niet goed vertegenwoordigd of werden geëxcludeerd van klinische studies: patiënten met bekkenchirurgie, patiënten na radiotherapie, patiënten met ernstig verminderde nier- of leverfunctie en patiënten met bepaalde cardiovasculaire aandoeningen (zie rubriek 4.3).

In studies met vaste doses was de proportie patiënten dat erectieverbetering door de behandeling meldde 62% (25 mg), 74% (50 mg) en 82% (100 mg), vergeleken met 25% in de placebogroep. In gecontroleerd klinisch onderzoek was de incidentie van stopzetting van de behandeling met sildenafil laag en vergelijkbaar met placebo. Over alle studies genomen was de proportie patiënten dat met sildenafil werd behandeld en verbetering meldde als volgt: psychogene erectiestoornissen (84%), gemengde erectiestoornissen (77%), organische erectiestoornissen (68%), bij ouderen (67%), diabetes mellitus (59%), ischemische hartziekten (69%), hypertensie (68%), transurethrale resectie van de prostaat (61%), radicale prostatectomie (43%), ruggenmergbeschadiging (83%), depressie (75%). De veiligheid en werkzaamheid van sildenafil bleven gehandhaafd in langetermijnonderzoeken.

Pediatische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Hezkue in alle subgroepen van pediatische patiënten voor de behandeling van erectiestoornissen. (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 een nuchtere toestand. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid na

orale toediening is 41% (bereik: 25-63%). Na orale inname van sildenafil, binnen de aanbevolen doses (25-100 mg), nemen de AUC en de C_{\max} proportioneel toe met de doses.

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

Distributie

Het gemiddelde distributievolume (V_d) tijdens steady-state van sildenafil bedraagt 105 l, hetgeen de verdeling over de weefsels aangeeft. Na een enkele orale toediening van 100 mg is de gemiddelde maximale totale plasmaconcentratie van sildenafil ongeveer 440 ng/ml (variatiecoëfficiënt 40%). Daar sildenafil (en zijn belangrijkste circulerende N-desmethyl-metabooliet) voor 96% plasma-eiwitgebonden is, resulteert dit in een gemiddelde maximale vrije sildenafil plasmaconcentratie van 18 ng/ml (38 nM). De eiwitbinding is onafhankelijk van de totale geneesmiddelconcentratie.

Bij gezonde vrijwilligers die sildenafil (100 mg, enkele dosis) kregen toegediend, is 90 minuten na toediening minder dan 0,0002% (gemiddeld 188 ng) van de toegediende dosis aangetroffen in het ejaculaat.

Biotransformatie

Sildenafil wordt voornamelijk gemetaboliseerd door de hepatische microsomale isoenzymen CYP3A4 (hoofdroute) en CYP2C9 (nevenroute). De belangrijkste circulerende metabooliet ontstaat door N-demethylering van sildenafil. Het fosfodiësterase-selectiviteitsprofiel van deze metabooliet is vergelijkbaar met dat van sildenafil en het heeft in vergelijking met de moederstof een potentie in vitro voor PDE5 van ongeveer 50%. De plasmaconcentraties van deze metabooliet zijn ongeveer 40% van de plasma-sildenafilconcentraties. De N-desmethyl-metabooliet wordt verder gemetaboliseerd, met een eliminatiehalfwaardetijd van circa 4 uur.

Eliminatie

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

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Ouderen

Bij gezonde oudere vrijwilligers (65 jaar en ouder) was sprake van een verminderde klaring van sildenafil, resulterend in ongeveer 90% hogere plasmaconcentraties van sildenafil en de actieve N-desmethyl-metabooliet dan bij gezonde jongere vrijwilligers (18-45 jaar). Op basis van verschillen in plasma-eiwitbinding bij verschillende leeftijden neemt de plasmaconcentratie van vrij sildenafil met ongeveer 40% toe.

Nierinsufficiëntie

Bij vrijwilligers met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring = 30-80 ml/min) veranderde de farmacokinetiek van sildenafil na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 50 mg niet. De gemiddelde AUC en C_{\max} van de N-desmethyl-metabooliet nam toe met respectievelijk 126% en 73%, vergeleken met in leeftijd vergelijkbare vrijwilligers zonder nierfunctiestoornissen. Door grote inter-individuele variabiliteit zijn deze verschillen echter niet statistisch significant. Bij vrijwilligers met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min)

verminderde de klaring van sildenafil, wat leidde tot een gemiddelde verhoging van de AUC (100%) en de C_{\max} (88%) vergeleken met vrijwilligers van dezelfde leeftijd zonder nierfunctiestoornis. Bovendien zijn de AUC en de C_{\max} van de N-desmethyl-metaboliet ook significant verhoogd met respectievelijk 200% en 79%.

Leverinsufficiëntie

Bij vrijwilligers met milde tot matige levercirrose (Child-Pugh A en B) was de klaring van sildenafil verminderd, wat leidde tot een verhoging van de AUC (85%) en de C_{\max} (47%) vergeleken met vrijwilligers van dezelfde leeftijd zonder leverfunctiestoornis. De farmacokinetiek van sildenafil bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumbenzoaat
Watervrij citroenzuur
Sucralose
Acesulfaamkalium
Hypromellose
Xanthaangom
Pepermuntsmaak
Smaakneutralisator
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid: 18 maanden.
Houdbaarheid na opening: 6 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit medicijn zijn er geen speciale bewaarcondities

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het primaire verpakkingsmateriaal van Hezkue bestaat uit doorzichtige flesjes van high density polyethyleen (HDPE) die 30 ml geneesmiddel bevatten en zijn afgesloten met een moeilijk door kinderen te openen dop van high density polyethyleen (HDPE). Het toedieningsapparaat is een pomp die per pompbeweging 0,5 ml geneesmiddel vrijgeeft.

Verpakkingsgrootte: In het flesje van 30 ml zitten 15 aanbevolen doses {elke aanbevolen dosis is 2 ml (4 pompjes), overeenkomend met 50 mg sildenafil, ongeveer één uur voor de seksuele activiteit}.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aspargo Labs Ireland Limited
1st Floor
16/17 College Green
Dublin 2
Dublin
D02 V078
Ireland

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

RVG 127981

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 augustus 2022

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 2 november 2023