

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sildenafil AB 25 mg filmomhulde tabletten

Sildenafil AB 50 mg filmomhulde tabletten

Sildenafil AB 100 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg sildenafil (onder de vorm van sildenafilcitraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg sildenafil (onder de vorm van sildenafilcitraat).

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg sildenafil (onder de vorm van sildenafilcitraat).

#### Hulpstof met bekend effect:

Elke 25 mg filmomhulde tablet bevat 1,8 mg lactosemonohydraat.

Elke 50 mg filmomhulde tablet bevat 3,7 mg lactosemonohydraat.

Elke 100 mg filmomhulde tablet bevat 7,3 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Sildenafil AB 25 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde (7,1 mm diameter), biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie "SL" aan één zijde en "25" aan de andere zijde.

Sildenafil AB 50 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde (9,6 mm diameter), biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie "SL" aan één zijde en "50" aan de andere zijde.

Sildenafil AB 100 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde (11,2 mm diameter), biconvexe filmomhulde tabletten met de inscriptie "SL" aan één zijde en "100" aan de andere zijde.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Sildenafil AB is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen mannen met erectiestoornissen. Dit is het onvermogen een erectie te krijgen of te behouden, voldoende voor een bevredigende seksuele activiteit.

Voor de werkzaamheid van Sildenafil AB is seksuele prikkeling noodzakelijk.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

*Gebruik bij volwassenen*

De aanbevolen dosis is 50 mg, in te nemen naar behoefte ongeveer één uur voorafgaand aan seksuele activiteit. Op grond van de effectiviteit en de verdraagbaarheid kan de dosis worden verhoogd tot 100 mg of verlaagd tot 25 mg. De maximaal aanbevolen dosis is 100 mg. De maximaal aanbevolen doseringsfrequentie is eenmaal per dag. Als Sildenafil AB samen met voedsel wordt ingenomen kan het intreden van de werking ten opzichte van een nuchtere toestand worden vertraagd (zie rubriek 5.2).

### Speciale patiënten

#### Ouderen

Een aanpassing van de dosering is bij oudere patiënten ( $\geq 65$  jaar) niet nodig.

#### Nierfunctiestoornis

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

Daar 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 effectiviteit en de verdraagbaarheid, kan de dosis zo nodig stapsgewijs worden verhoogd tot 50 mg, maximaal 100 mg.

#### Leverfunctiestoornis

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

#### Pediatische patiënten

Sildenafil is niet geïndiceerd voor personen onder de 18 jaar.

#### Gebruik bij patiënten die andere geneesmiddelen innemen

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 te minimaliseren bij patiënten die een behandeling krijgen met alfablokkers, dienen patiënten te zijn gestabiliseerd op alfablokkertherapie voordat wordt begonnen met een sildenafilbehandeling. Bovendien dient overwogen te worden de sildenafilbehandeling met een dosering van 25 mg te beginnen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

In overeenstemming met zijn bekende effect op het stikstofmonoxide/cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP) mechanisme (zie rubriek 5.1), heeft sildenafil versterking van het hypotensieve effect 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 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 bij mannen voor wie seksuele activiteit wordt afgeraden (bijv. 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 anterieur ischemisch oogzenuwlijden (*non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION), ongeacht of dit voorval gerelateerd was aan eerdere blootstelling aan een PDE5-remmer of niet (zie rubriek 4.4).

De veiligheid van sildenafil werd niet onderzocht in de volgende patiëntensubgroepen en daarom is het gebruik ervan gecontra-indiceerd bij: ernstige leverfunctiestoornissen, hypotensie (bloeddruk < 90/50 mmHg), recente voorgeschiedenis van beroerte of myocardinfarct en gekende 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 diagnose erectiestoornis te bevestigen en om eventuele onderliggende oorzaken vast te stellen, voordat farmacologische behandeling wordt overwogen.

##### Cardiovasculairerisicofactoren

Er is een gering cardiaal risico verbonden aan seksuele activiteit. Daarom dienen artsen te overwegen de cardiovasculaire conditie van patiënten te onderzoeken vóór aanvang van de behandeling van erectiestoornissen. Sildenafil heeft vaatverwijdende eigenschappen, waardoor een lichte en voorbijgaande verlaging van de bloeddruk kan optreden (zie rubriek 5.1). Voordat sildenafil wordt voorgeschreven, dienen artsen zorgvuldig te overwegen of hun patiënten, met bepaalde onderliggende aandoeningen, niet gewenste gevolgen kunnen ondervinden door dergelijke vaatverwijdende effecten; vooral in combinatie met seksuele activiteit. Patiënten die gevoeliger zijn voor vaatverwijders zijn onder andere patiënten met linkerventrikel outflowobstructie (bijv. aortastenose, hypertrofe obstructieve cardiomyopathie) of met het zeldzame syndroom van multipel systeematrofie wat zich uit als ernstig gestoorde autonome controle van de bloeddruk.

Sildenafil versterkt 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 werden postmarketing gemeld in de tijdsspanne waarin sildenafil gebruikt werd.

De meeste maar niet al deze patiënten vertoonden pre-existente cardiovasculaire risicofactoren. Vele voorvallen traden op tijdens of kort na seksuele activiteit en sommige kort na gebruik van sildenafil zonder seksuele activiteit. Het is onmogelijk om na te gaan of deze voorvallen rechtstreeks 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 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.

##### Gelijktijdig gebruik met andere PDE5-remmers of andere behandelingen voor erectiestoornissen

De veiligheid en werkzaamheid van sildenafil in combinatie met andere PDE5-remmers, of andere geneesmiddelen ter behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) die sildenafil bevatten

(REVATIO), of andere behandelingen van erectiestoornissen werden niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van dergelijke combinaties afgeraden.

#### Effecten op het gezichtsvermogen

Gevallen van visusstoornissen werden spontaan gerapporteerd in relatie met de inname van sildenafil en andere PDE5-remmers (zie rubriek 4.8). Gevallen van ‘non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy’, een zeldzame aandoening, werden spontaan en in een observationele studie gemeld in relatie met de inname van sildenafil en andere PDE5-remmers (zie rubriek 4.8). Patiënten dient te worden geadviseerd, in geval van een plotse visusstoornis, de inname van sildenafil stop te zetten en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3).

#### Gelijktijdig gebruik met ritonavir

Gelijktijdige toediening van sildenafil met ritonavir wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.5).

#### Gelijktijdig gebruik met alfablokkers

Voorzichtigheid is geboden wanneer sildenafil wordt toegediend aan patiënten die een alfablokker gebruiken, aangezien de gelijktijdige toediening tot symptomatische hypotensie kan leiden bij enkele individuen die hier gevoelig voor zijn (zie rubriek 4.5). De kans hierop is het grootst binnen 4 uur na toediening van sildenafil. Om de kans op het ontwikkelen van orthostatische hypotensie te minimaliseren dienen patiënten hemodynamisch stabiel op alfablokkertherapie te zijn ingesteld voordat wordt begonnen met de sildenafilbehandeling. Er dient te worden overwogen te starten met de sildenafilbehandeling aan een dosering van 25 mg (zie rubriek 4.2). Bovendien dienen artsen hun patiënten te adviseren wat ze moeten doen wanneer er symptomen van orthostatische hypotensie ontstaan.

#### Effect op bloeding

Onderzoek met menselijke bloedplaatjes toont aan dat sildenafil de anticoagulerende werking van natriumnitroprusside *in vitro* versterkt. Er is geen informatie beschikbaar omtrent de veiligheid van de toediening van sildenafil aan patiënten met bloedingstoornissen of een actief peptisch ulcus. Daarom dient sildenafil alleen te worden toegediend aan deze patiënten na zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's.

De filmomhulling van de Sildenafil AB-tablet bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Vrouwen

Sildenafil AB is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

#### **Sildenafil AB bevat natrium**

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

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Effecten van andere geneesmiddel op sildenafil

##### *In-vitro-onderzoeken*

Sildenafil wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via het cytochroom P450 (CYP) iso-enzym 3A4 (hoofdroute) en 2C9 (nevenroute). Om die reden kunnen remmers van deze iso-enzymen de klaring van sildenafil verminderen en kunnen inductoren van deze iso-enzymen de klaring van sildenafil verhogen.

##### *In-vivo-onderzoeken*

Populatiefarmacokinetische analyse van de gegevens uit klinische studies gaf aan dat de sildenafilklaring

werd verminderd bij een gelijktijdige toediening van CYP3A4-remmers (zoals ketoconazol, erythromycine en cimetidine).

Hoewel er geen toename van ongewenste voorvallen in 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 1.000 % (11-voudige) verhoging van de AUC van de sildenafilplasmaspiegels. Na 24 uur waren de plasmaspiegels van sildenafil nog steeds ongeveer 200 ng/ml, vergeleken met ongeveer 5 ng/ml wanneer sildenafil alleen werd toegediend. Dit is in overeenstemming met de uitgesproken effecten van ritonavir op een groot aantal substraten van P450. Sildenafil had geen effect op de farmacokinetiek van ritonavir. Gebaseerd op deze farmacokinetische resultaten wordt gelijktijdige toediening van sildenafil met ritonavir niet aanbevolen (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 werd toegediend met erythromycine, een matige CYP3A4-remmer, bij steady state (500 mg tweemaal daags, gedurende 5 dagen), werd een stijging van 182 % gezien van de systemische sildenafilblootstelling (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 afgeleide 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.

Pompelmoessap is een zwakke remmer van het CYP3A4-metabolisme in de darmwand en kan een lichte stijging van de sildenafilplasmaspiegels veroorzaken.

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

Hoewel er niet voor alle geneesmiddelen specifieke interactiestudies zijn uitgevoerd, bleek uit populatiefarmacokinetische analyses geen effect op de farmacokinetiek van sildenafil wanneer gelijktijdige behandeling werd toegepast met middelen uit de groep van CYP2C9-remmers (zoals tolbutamide, warfarine en fenytoïne), van CYP2D6-remmers (zoals selectieve serotonineheropnameremmers, tricyclische antidepressiva), thiazide- en verwante diuretica, lis- en kaliumsparende diuretica, angiotensine converterende enzymremmers, calciumkanaalblockers, bèta-adrenoreceptorantagonisten of middelen die het CYP450-metabolisme induceren (zoals rifampicine, barbituraten). In een studie bij gezonde mannelijke vrijwilligers resulteerde gelijktijdige toediening van de endotheline antagonist bosentan (een inductor van CYP3A4 [matig], CYP2C9 en mogelijk CYP2C19) bij steady state (125 mg tweemaal daags) met sildenafil bij steady state (80 mg driemaal daags) in een daling van 62,6% en 55,4% van respectievelijk sildenafil AUC en  $C_{max}$ . Om die reden wordt verwacht dat gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren, zoals rifampine, zal leiden tot grotere dalingen in de plasmaconcentraties van sildenafil.

Nicorandil is een hybride van een kaliumkanaalactivator en nitraat. Door de nitraatcomponent kan de stof leiden tot een ernstige interactie met sildenafil.

*In-vitro-onderzoeken*

Sildenafil is een zwakke remmer van cytochroom P450 in de isovormen 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 ( $IC_{50} > 150 \mu M$ ). Gezien de maximale plasmaconcentraties van sildenafil van ongeveer  $1 \mu M$  na inname van de aanbevolen dosis, is het onwaarschijnlijk dat sildenafil de klaring zal veranderen van substraten voor deze iso-enzymen.

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

*In-vivo-onderzoeken*

In overeenstemming met zijn gekend effect op het stikstofoxide/cGMP-mechanisme (zie rubriek 5.1), gaf sildenafil een potentiëring van de hypotensieve effecten van nitraten. Gelijktijdige toediening van middelen die stikstofoxide afgeven of nitraten, in welke vorm dan ook, is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Riociguat: Preklinische studies toonden een additief systemisch bloeddrukverlagend effect aan als PDE5-remmers werden gecombineerd met riociguat. In klinische studies bleek riociguat het bloeddrukverlagende effect van PDE5-remmers te vergroten. Bij de bestudeerde populatie was er geen bewijs 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 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 stand van respectievelijk 6/6 mmHg, 11/4 mmHg en 4/5 mmHg. Wanneer sildenafil en doxazosine gelijktijdig werden toegediend aan patiënten die stabiel waren ingesteld op doxazosinetherapie, waren er zelden meldingen van patiënten die symptomatische orthostatische hypotensie hadden ondervonden. 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) versterkte de toename van de bloedingstijd veroorzaakt 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.

Samenvoegen van de volgende klassen antihypertensiva: diuretica, bètablokkers, ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten, antihypertensiva (vasodilatoire en centraal werkende), adrenerge neuronblokkers, calciumantagonisten en alfa-adrenerge receptorblokkers, gaf geen verschil in het bijwerkingenprofiel van patiënten die sildenafil innamen in vergelijking met patiënten behandeld met placebo. 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

Samenvatting van de productkenmerken

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 steady state (80 mg driemaal daags) in een stijging van 49,8% van bosentan AUC en een stijging van 42% van bosentan Cmax (125 mg tweemaal daags).

Toevoeging van een enkele dosis sildenafil aan sacubitril/valsartan in steady state bij patiënten met hypertensie was geassocieerd met een significant grotere bloeddrukverlaging in vergelijking met toediening van sacubitril/valsartan alleen. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer sildenafil wordt gestart bij patiënten die worden behandeld met sacubitril/valsartan.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Sildenafil AB is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

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

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

Er was geen effect op de spermamotiliteit of -morfologie na enkelvoudige orale doses van 100 mg sildenafil bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 5.1).

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

Sildenafil AB kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Daar duizeligheid en veranderingen van het gezichtsvermogen zijn gerapporteerd in klinische studies met sildenafil, dienen patiënten zich bewust te zijn van de manier waarop ze op Sildenafil AB reageren, voordat zij rijden of machines bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van sildenafil is gebaseerd op 9.570 patiënten in 74 dubbelblinde placebogecontroleerde klinische studies. De meest gerapporteerde bijwerkingen in klinische studies bij patiënten die met sildenafil werden behandeld, waren hoofdpijn, blozen, dyspepsie, verstopte neus, duizeligheid, misselijkheid, opvliegers, visusverstoring, cyanopsie en onscherp zien.

Bijwerkingen uit postmarketingbewaking werden 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, gerangschikt per systeem/orgaanklasse en frequentie (zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $\leq 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $\leq 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $\leq 1/1.000$ )).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1: Medisch belangrijke bijwerkingen, gerapporteerd met een incidentie groter dan bij placebo in gecontroleerde klinische studies, en medisch belangrijke bijwerkingen gerapporteerd uit postmarketingbewaking.**

<b>Systeem/Orgaanklasse</b>	<b>Zeer vaak (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Vaak (<math>\geq 1/100</math>, &lt;1/10)</b>	<b>Soms (<math>\geq 1/1.000</math>, &lt;1/100)</b>	<b>Zelden (<math>\geq 1/10.000</math>, &lt;1/1.000)</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen			Rinitis	
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Slaperigheid, Hypo-esthesie	Cerebrovasculair accident, Voorbijgaande ischemische aanval, Convulsie*, Herhaald optreden van convulsie*, Syncope
Oogaandoeningen		Afwijkingen in het kleurenzien**, Visusverstorin g, Onscherp zien	Traanaandoeningen** *, Oogpijn, Fotofobie, Fotopsie, Oculaire hyperemie, Visuele helderheid, Conjunctivitis	Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)*, Retinale bloedvatocclusie*, Retinale bloeding, Arteriosclerotische retinopathie, Retinale stoornis, Glaucoom, Gezichtsvelddefect , Diplopie, Verminderde gezichtsscherpte, Myopie, Asthenopie, Glasvochttroebelin g, Irisstoornis, Mydriasis, Halovisie, Oogedeem, Oogzwellling, Oogaandoening, Conjunctivale hyperemie, Oogirritatie, Abnormaal gevoel in het oog, Ooglidoedeem,

Samenvatting van de productkenmerken

				Sclerale verkleuring
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo, Tinnitus	Doofheid
Hartaandoeningen			Tachycardie, Hartkloppingen	Plotselinge hartdood*, Myocardinfarct, Ventriculaire aritmie*, Atriumfibrilleren, Instabiele angina
Bloedvataandoeningen		Blozen, Opvliegers	Hypertensie, Hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Verstopte neus	Epistaxis, Sinuscongestie	Dichtgeknepen keel, Neusoedeem, Droge neus
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Misselijkheid, Dyspepsie	Gastro-oesofageale refluxziekte, Braken, Pijn in de bovenbuik, Droge mond	Orale hypoesthesie
Huid- en onderhuidaandoeningen			Uitslag	Stevens-johnson-syndroom (SJS)*, Toxische epidermale necrolyse (TEN)*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Myalgie, Pijn in de extremiteiten	
Nier- en urinewegaandoeningen			Hematurie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Penisbloeding, Priapisme*, Hematospermie, Toegenomen erectie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen			Pijn op de borst, Vermoeidheid, Warm hebben	Prikkelbaarheid
Onderzoeken			Verhoogde hartslag	

\* Alleen melding tijdens postmarketingsveillance

\*\* Afwijkingen in het kleurenzien: Chloropsie, Chromatopsie, Cyanopsie, Erytropsie en Xanthopsie

\*\*\* Traanaandoeningen: Droog oog, Lacrimale stoornis en Verhoogde tranenvloed

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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 Brussel Madou  
Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)  
e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

## 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 effectiviteit 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 productie 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-specifieke fosfodiësterase van het type 5 (PDE5) in het corpus cavernosum, dat 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 cavernosumweefsel, maar bevordert het relaxerende effect van NO op dit weefsel aanzienlijk. Wanneer bij seksuele stimulatie de NO/cGMP-route wordt geactiveerd, leidt de remming van PDE5 door sildenafil tot verhoogde cGMP-spiegels in het corpus cavernosum. Seksuele stimulatie is daarom nodig zodat sildenafil het voordelige farmacologische effect waarvoor het bedoeld is kan bewerkstelligen.

#### Farmacodynamische effecten

*In-vitro*-onderzoeken hebben 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 maximaal aanbevolen doses 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. Sildenafil is meer bepaald meer dan 4.000 maal selectiever voor PDE5 dan voor PDE3, de cAMP-specifieke fosfodiësterase-isovorm die betrokken is bij de regulering van de cardiale contractiliteit.

#### Klinischewerkzaamheidsveiligheid

Twee klinische studies waren specifiek ontworpen om de periode te bestuderen na dosering, gedurende welke sildenafil een erectie kon veroorzaken in antwoord op seksuele stimulatie. In een penisplethysmografie (RigiScan) -studie met nuchtere patiënten die sildenafil toegediend kregen was de gemiddelde 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 RigiScanstudie was sildenafil nog in staat een erectie te veroorzaken als reactie op seksuele stimulatie tot

4 à 5 uur na de dosistoediening.

Sildenafil veroorzaakt een lichte en voorbijgaande verlaging van de bloeddruk, wat in de meerderheid van de gevallen niet tot klinische effecten leidt. De gemiddelde maximale afname in systolische bloeddruk, gemeten in liggende positie, na orale inname van 100 mg sildenafil was 8,4 mmHg. De overeenkomende verandering in diastolische bloeddruk was 5,5 mmHg, gemeten in liggende positie. Deze afname van de bloeddruk is consistent met het vaatverwijdende effect van sildenafil, mogelijk veroorzaakt door toename van de cGMP-concentraties in het 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 ten minste één kransslagader) daalde de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk in rust respectievelijk met 7 % en 6 %, vergeleken met de basislijn. De gemiddelde pulmonale systolische bloeddruk daalde met 9 %. Sildenafil had geen effect op het hartminuutvolume en verminderde de bloedstroom door de vernauwde kransslagaders niet.

Een dubbelblind, placebogecontroleerd belastingsonderzoek beoordeelde 144 patiënten met erectiestoornissen en chronische stabiele angina die regelmatig antianginageneesmiddelen kregen (behalve nitraten). De resultaten toonden geen klinisch relevante verschillen tussen sildenafil en placebo wat de tijd tot beperking van de angina betreft.

Lichte veranderingen van voorbijgaande aard in kleurdiscriminatie (blauw/groen) waren in sommige gevallen gezien 1 uur na inname van een 100mg-dosis, 2 uur na inname waren deze effecten niet meer meetbaar. Er werd hiervoor gebruikgemaakt van de Farnsworth-Munsell 100 kleurschakeringstest. Het veronderstelde mechanisme voor deze verandering in kleurdiscriminatie is gerelateerd aan de remming van PDE6 dat betrokken is bij de fototransductiecascade van de retina. Sildenafil heeft geen effect op het gezichtsvermogen of de contrastgevoeligheid. In een kleinschalige, placebogecontroleerde studie bij patiënten met vastgestelde maculaire degeneratie op jonge leeftijd (n=9), toonde sildenafil (enkele dosis, 100 mg) geen significante verschillen in de uitgevoerde visuele testen (visuele scherpte, 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 klinisch onderzoek werd sildenafil toegediend aan meer dan 8.000 patiënten in de leeftijd van 19 tot 87 jaar. De volgende patiëntengroepen waren vertegenwoordigd: ouderen (19,9 %), patiënten met hypertensie (30,9 %), diabetes mellitus (20,3 %), ischemische hartziekte (5,8 %), hyperlipidemie (19,8 %), ruggenmergbeschadiging (0,6 %), depressie (5,2 %), transurethrale resectie van de prostaat (3,7 %), radicale prostatectomie (3,3 %). De volgende groepen waren niet goed vertegenwoordigd of uitgesloten van het klinisch onderzoek: patiënten die een bekkenoperatie hadden ondergaan, patiënten in de fase na radiotherapie, patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen en patiënten met bepaalde cardiovasculaire aandoeningen (zie rubriek 4.3).

In studies met vaste doses was het aantal patiënten dat een erectieverbetering tijdens 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 het percentage patiënten dat met sildenafil werd behandeld en verbetering meldde als volgt: psychogene erectiestoornissen (84 %), gemengde erectiestoornissen (77 %), organische erectiestoornissen (68 %), 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 gedurende het langetermijnonderzoek.

### Pediatriische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met sildenafil in alle subgroepen van pediatriische patiënten voor de behandeling van erectiestoornissen. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriisch gebruik.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Sildenafil wordt snel geabsorbeerd. Maximale 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 wordt ingenomen tijdens een maaltijd, 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 tijdens steady-state ( $V_d$ ) van sildenafil bedraagt 105 l, wat 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-desmethylmetaboliet) 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 concentraties van het geneesmiddel.

Bij gezonde vrijwilligers die sildenafil (100 mg, enkele doses) 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 iso-enzymen CYP3A4 (hoofdroute) en CYP2C9 (nevenroute). De belangrijkste circulerende metaboliet ontstaat door N-demethylering van sildenafil. Het fosfodiësteraseselectiviteitsprofiel van deze metaboliet is vergelijkbaar met dat van sildenafil en het heeft in vergelijking met de moederstof een *in-vitro* werkzaamheid voor PDE5 van ongeveer 50 %. De plasmaconcentraties van deze metaboliet zijn ongeveer 40 % van de plasmasildenafilconcentraties. De N-desmethyl-metaboliet wordt verder gemetaboliseerd, met een eliminatiehalfwaardetijd van circa 4 uur.

### Eliminatie

De totale lichaamsklaring van sildenafil is 41 l/u, met een eliminatiehalfwaardetijd van 3-5 uur. Na orale of intraveneuze toediening wordt sildenafil voor het grootste deel als metaboliet 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-metaboliet vergeleken met de concentraties die bij gezonde jongere vrijwilligers (18-45 jaar) werden aangetroffen. Daar leeftijdsverschillen zich uiten in verschillen in plasma-eiwitbinding, neemt de plasmaconcentratie van vrij sildenafil overeenkomstig met ongeveer 40 % toe.

#### *Nierfunctiestoornis*

Bij vrijwilligers met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring = 30-80 ml/min) veranderde de farmacokinetiek van sildenafil niet na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 50 mg. De gemiddelde AUC en  $C_{max}$  van de N-desmethylmetabooliet nam toe tot respectievelijk 126 % en 73 %, vergeleken met in leeftijd vergelijkbare vrijwilligers zonder nierfunctiestoornissen. Door grote inter-individuele variabiliteit waren 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 waren de AUC en  $C_{max}$  van de N-desmethylmetabooliet significant verhoogd met respectievelijk 200 % en 79 %.

#### *Leverfunctiestoornis*

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 (84 %) en  $C_{max}$  (47 %) vergeleken met vrijwilligers van dezelfde leeftijd zonder leverfunctiestoornis. De farmacokinetiek van sildenafil bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen werd 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**

#### Tabletkern:

Calciumwaterstoffosfaat  
Microkristallijne cellulose (Graad-200)  
Croscarmellose natrium  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

#### Tabletomhulling:

Lactosemonohydraat  
Hypromellose 15cP  
Titaandioxide (E171)  
Triacetine

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Sildenafil AB filmomhulde tabletten is beschikbaar in heldere PVC/PVdC-

Aluminiumfolieblisterverpakkingen met 4, 8, 12, 24 & 48 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Sildenafil AB 25 mg filmomhulde tabletten: BE577004

Sildenafil AB 50 mg filmomhulde tabletten: BE577013

Sildenafil AB 100 mg filmomhulde tabletten: BE577022

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17/12/2020.

## **10. DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Datum van herziening van de tekst : 06/2022

Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2022.