

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Balcoga 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk filmomhulde tablet bevat 20 mg sildenafil (als citraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ronde (diameter: 7,1 mm), biconvexe filmomhulde tablet, met opdruk '20' op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

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

Pediatrische patiënten

Behandeling van pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 tot 17 jaar met pulmonale arteriële hypertensie. De werkzaamheid in termen van 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 mag alleen gestart en gecontroleerd worden door een arts ervaren in de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. In geval van klinische verslechtering ondanks behandeling met sildenafil, dienen alternatieve therapieën te worden overwogen.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering is 20 mg driemaal per dag (t.i.d.). Artsen dienen patiënten die sildenafil vergeten in te nemen, aan te raden zo snel mogelijk een dosis in te nemen en vervolgens 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 kinderen van 1 tot 17 jaar oud is de aanbevolen dosering bij patiënten ≤ 20 kg driemaal daags 10 mg en voor patiënten > 20 kg driemaal daags 20 mg. Doses hoger dan aanbevolen mogen niet worden gebruikt bij pediatrische patiënten met PAH (zie ook rubrieken 4.4 en 5.1).

De tablet van 20 mg mag niet worden gebruikt wanneer driemaal daags 10 mg aan jongere patiënten toegediend dient te worden. Andere farmaceutische vormen zijn beschikbaar om toe te dienen aan

patiënten ≤ 20 kg en aan andere jongere patiënten die niet in staat zijn tabletten door te slikken.

Patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken

In het algemeen dienen doseringsaanpassingen alleen te worden toegepast na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. Een dosisvermindering 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 dosisvermindering tot 20 mg eenmaal daags wordt aanbevolen in geval van gelijktijdige toediening van krachtigere 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 patiëntgroepen

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.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie 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 dosisvermindering tot 20 mg tweemaal daags te worden overwogen na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's.

Leverinsufficiëntie

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

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

Pediatrische patiënten (kinderen jonger dan 1 jaar en neonaten)

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

Stopzetten van behandeling

Beperkte gegevens suggereren dat het abrupt stoppen van de behandeling met sildenafil 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 dosisvermindering te worden overwogen. Een intensieve controle wordt aangeraden tijdens de afbouwperiode.

Wijze van toediening

Sildenafil is alleen voor oraal gebruik. De tabletten dienen ongeveer om de 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 krachtigste CYP3A4-remmers (bv. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) (zie rubriek 4.5).

Patiënten met visusverlies in één oog als gevolg van een niet-arteritische anterieure ischemische optische neuropathie (NAION), ongeacht of dit voorval gerelateerd was aan eerdere blootstelling aan een PDE5-remmer (zie rubriek 4.4).

De veiligheid van sildenafil is niet bestudeerd in de volgende subgroepen van patiënten en het gebruik ervan is daarom gecontra-indiceerd:
ernstige leverinsufficiëntie,
recente voorgeschiedenis van beroerte of myocardinfarct,
ernstige hypotensie (bloeddruk < 90/50 mmHg) bij aanvang.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De werkzaamheid van sildenafil is niet vastgesteld bij patiënten met ernstige pulmonale arteriële hypertensie (functionele klasse IV). Indien de klinische situatie verslechtert, dienen therapieën die aanbevolen zijn bij het ernstige stadium van de ziekte (bv. epoprostenol) te worden overwogen (zie rubriek 4.2). De baten-risicoverhouding van sildenafil is niet vastgesteld bij patiënten van wie wordt beoordeeld dat ze tot functionele WHO klasse I van pulmonale arteriële hypertensie behoren.

Er zijn studies 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 de uitbreidingstudie voor een lange termijn bij pediatrie patiënten werd een toename waargenomen 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 fosfodiësterasen in de retina) en het gebruik ervan wordt daarom niet aanbevolen.

Vaatverwijdende werking

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

Cardiovasculaire risicofactoren

Tijdens de postmarketingperiode van sildenafil voor erectiestoornissen zijn 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 alle, hadden reeds aanwezige cardiovasculaire risicofactoren. Van vele van deze voorvallen werd gemeld dat ze tijdens of kort na de geslachtsgemeenschap optraden en van enkele dat ze vlak na het gebruik van sildenafil optraden zonder dat daarbij seksuele activiteit plaatsvond. Het is niet mogelijk om vast te stellen of deze voorvallen rechtstreeks verband houden met deze of andere factoren.

Priapisme

Sildenafil dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met anatomische misvormingen van de penis (zoals angulatie, caverneuze fibrose of de ziekte van Peyronie) of bij patiënten met aanleg voor priapisme (zoals bij sikkelcelanemie, multipel myeloom of leukemie).

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

Visuele bijwerkingen

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

Alfablokkers

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

Bloedingstoornissen

Uit studies met menselijke bloedplaatjes blijkt dat sildenafil *in vitro* het anti-aggregatie-effect van natriumnitroprusside versterkt. Er zijn geen gegevens over de veiligheid van sildenafil bij patiënten met bloedingstoornissen of een actief ulcus pepticum. Daarom dient sildenafil pas na zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's te worden toegediend.

Vitamine K-antagonisten

Bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie kan er mogelijk een verhoogd risico zijn van 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 longoedeem gemeld met vaatverwijders (voornamelijk prostacycline) bij gebruik bij

deze patiënten. Daarom dient de mogelijkheid van een veno-occlusieve aandoening in overweging te worden genomen wanneer symptomen van longoedeem optreden bij patiënten met pulmonale hypertensie die worden behandeld met sildenafil.

Gebruik van sildenafil met bosentan

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

Gelijktijdig gebruik met andere PDE5-remmers

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

Balcoga bevat natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op sildenafil

In vitro studies

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

In vivo studies

De gelijktijdige toediening van oraal sildenafil en intraveneus epoprostenol werd beoordeeld (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

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

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

Populatie-farmacokinetische analyse van de gegevens uit klinische studies naar pulmonale arteriële hypertensie toonde aan dat de sildenafilklaring werd verlaagd en/of de orale biologische beschikbaarheid werd 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 studies naar geneesmiddelinteractie met CYP3A4-remmers (behalve de krachtigste CYP3A4-remmers zoals bv. ketoconazol, itraconazol en ritonavir).

CYP3A4-inductoren leken een aanzienlijke invloed op de farmacokinetiek van sildenafil te hebben bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie, hetgeen werd bevestigd in de in vivo interactiestudie met de CYP3A4-inductor bosentan.

Gelijktijdige toediening van bosentan (een matige inductor van CYP3A4, CYP2C9 en mogelijk CYP2C19) 125 mg tweemaal per dag met sildenafil 80 mg driemaal per dag (bij steady-state) gedurende 6 dagen bij gezonde vrijwilligers, resulteerde in een 63% vermindering van de AUC van sildenafil. Een populatie-farmacokinetische analyse van de gegevens van sildenafil bij volwassen PAH-patiënten in klinische studies, inclusief een 12 weken durende studie om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van orale sildenafil 20 mg driemaal daags wanneer dit middel wordt toegevoegd aan een stabiele dosis bosentan (62,5 mg –125 mg tweemaal daags), gaf een daling aan in de blootstelling aan sildenafil wanneer dit middel gelijktijdig met bosentan werd toegediend. Dit is vergelijkbaar met de waarnemingen bij gezonde vrijwilligers (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

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

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

Gelijktijdige toediening van de hiv-proteaseremmer saquinavir, een CYP3A4-remmer, bij steady-state (1.200 mg driemaal daags) met sildenafil (100 mg enkelvoudige dosis) leidde tot een 140% toename van de sildenafil-Cmax en een 210% toename van de AUC van sildenafil. Sildenafil had geen effect op de farmacokinetiek van saquinavir. Zie rubriek 4.2 voor doseringsadvies.

Bij gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 100 mg sildenafil met erytromycine, een matige CYP3A4-remmer, bij steady-state (500 mg tweemaal daags gedurende vijf dagen), nam de systemische blootstelling aan sildenafil (AUC) toe met 182%. Zie rubriek 4.2 voor doseringsadvies. Bij gezonde mannelijke vrijwilligers waren er geen aanwijzingen voor een effect van azitromycine (500 mg per dag gedurende 3 dagen) op de AUC, Cmax, Tmax, eliminatiesnelheidsconstante of de daaruit volgende halfwaardetijd van sildenafil of zijn belangrijkste circulerende metaboliet. Er is geen aanpassing van de dosering nodig. Cimetidine (800 mg), een cytochroom P450-remmer en een niet-specifieke CYP3A4-remmer, veroorzaakte een 56% toename van de plasmaconcentraties van sildenafil wanneer het samen met sildenafil (50 mg) werd toegediend aan gezonde vrijwilligers. Er is geen aanpassing van de dosering nodig.

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

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

Pompelmoessap 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 pompelmoessap wordt niet aanbevolen.

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

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

Nicorandil is een hybride van kaliumkanaalactivator en nitraat. Door de nitraatcomponent kan het ernstige interacties met sildenafil veroorzaken (zie rubriek 4.3).

Effect van sildenafil op andere geneesmiddelen

In vitro studies

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 interacties van sildenafil met niet-specifieke fosfodiësteraseremmers zoals theofylline en dipyridamol.

In vivo studies

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

Sildenafil had geen significant effect op de atorvastatineblootstelling (de AUC nam met 11% toe), wat suggereert dat sildenafil geen klinisch relevant effect op CYP3A4 heeft.

Er werden geen interacties waargenomen tussen sildenafil (enkelvoudige dosis van 100 mg) en acenocoumarol. Sildenafil (50 mg) potentieerde de verlenging van de bloedingstijd door acetylsalicylzuur (150 mg) niet.

De hypotensieve effecten van alcohol bij gezonde vrijwilligers met een gemiddelde maximale alcoholbloedspiegel van 80 mg/dl werd niet versterkt door sildenafil (50 mg).

In een studie bij gezonde vrijwilligers gaf sildenafil bij steady-state (80 mg driemaal daags) een 50% toename van de AUC van bosentan (125 mg tweemaal per dag). Een populatie-farmacokinetische analyse van de gegevens van een studie met volwassen PAH-patiënten naar achtergrondtherapie met bosentan (62,5 mg – 125 mg tweemaal daags) gaf een stijging aan van de AUC van bosentan (20% (95% BI: 9,8 – 30,8) bij een gelijktijdige toediening van sildenafil bij 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 specifieke interactiestudie, waarin sildenafil (100 mg) gelijktijdig met amlodipine werd toegediend aan patiënten met verhoogde bloeddruk, werd een bijkomende daling van de bloeddruk in liggende houding van 8 mmHg waargenomen. De daarbij horende bijkomende verlaging van de diastolische bloeddruk in liggende houding was 7 mmHg. Deze bijkomende 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. Bij deze studiepopulaties werd een gemiddelde bijkomende daling van de systolische en diastolische bloeddruk in liggende houding van respectievelijk 7/7 mmHg, 9/5 mmHg en 8/4 mmHg waargenomen en een gemiddelde

bijkomende 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 gemeld, 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 personen (zie rubriek 4.4).

Sildenafil (100 mg enkelvoudige dosis) had geen invloed op de steady-state farmacokinetiek van de hiv-proteaseremmer saquinavir, die 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 studies toonden een aanvullend systemisch bloeddrukverlagend effect aan als PDE5-remmers werden gecombineerd met riociguat. In klinische studies bleek riociguat het hypotensieve 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 (ethinyloestradiol 30 µg en levonorgestrel 150 µg).

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

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen 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 kinderen kunnen krijgen tenzij zij geschikte anticonceptie maatregelen toepassen.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van sildenafil bij 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 worden gebruikt door zwangere vrouwen tenzij het strikt noodzakelijk is.

Borstvoeding

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij vrouwen die borstvoeding gaven. Gegevens over één vrouw die borstvoeding gaf, wijzen erop 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 kregen. 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 klinische studies naar sildenafil duizeligheid en visusstoornissen zijn gemeld, 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 de belangrijkste placebogecontroleerde studie 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 patiënten die werden behandeld in de kernstudie, werden 259 opgenomen in een uitbreidingsstudie voor een lange termijn. Er werden doses tot 80 mg driemaal daags (viermaal de aanbevolen dosis van 20 mg driemaal daags) toegediend en na 3 jaar ontving 87% van de 183 patiënten met de onderzoeksbehandeling sildenafil 80 mg t.i.d.

In een placebogecontroleerde studie met 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 bedroeg 16 weken. De algehele frequentie van stopzettingen ten gevolge van bijwerkingen was bij de met sildenafil/epoprostenol behandelde patiënten 5,2% vergeleken met 10,7% bij de met placebo/epoprostenol behandelde patiënten. Nieuw gerapporteerde bijwerkingen, die frequenter voorkwamen in de sildenafil/epoprostenolgroep, waren oculaire hyperaemie, wazig zien, verstopte neus, nachtelijk zweten, rugpijn en een droge mond. De bekende bijwerkingen hoofdpijn, blozen, pijn in de extremiteiten en oedeem werden in een hogere frequentie waargenomen bij patiënten behandeld met sildenafil/epoprostenol vergeleken met patiënten behandeld met placebo/epoprostenol. Van de patiënten die de eerste studie voltooiden, werden er 242 toegelaten tot een uitbreidingsstudie voor een lange termijn. Doses tot 80 mg t.i.d. werden toegediend en na 3 jaar kreeg 68% van de 133 patiënten met de onderzoeksbehandeling sildenafil 80 mg t.i.d.

In de twee placebogecontroleerde studies 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.

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

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

In tabel 1 hieronder worden bijwerkingen weergegeven die voorkwamen bij >1% van de patiënten die met sildenafil behandeld werden en die vaker (>1% verschil) voorkwamen bij sildenafil in de kernstudie of in de voor sildenafil gecombineerde gegevensverzameling van beide placebogecontroleerde studies naar pulmonale arteriële hypertensie bij doses van 20, 40 of 80 mg t.i.d. Ze worden weergegeven per klasse en frequentiegroep (zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep zijn bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Meldingen uit postmarketingervaring worden cursief weergegeven.

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

MedDRA systeem/orgaanklasse (V14.0)	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak	cellulitis, influenza, bronchitis, sinusitis, rhinitis, gastro-enteritis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak	anemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	vochtretentie
Psychische stoornissen	
Vaak	slapeloosheid, angst
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	hoofdpijn
Vaak	migraine, tremor, paresthesie, branderig gevoel, hypesthesie
Oogaandoeningen	
Vaak	retinale bloeding, visusstoornis, wazig zien, fotofobie, chromatopsie, cyanopsie, oogirritatie, oculaire hyperemie
Soms	verminderde gezichtsscherpte, diplopie, abnormaal gevoel in het oog
Niet bekend	<i>Niet-arteritische 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>lage bloeddruk</i>
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	epistaxis, hoest, verstopte neus

Maagdarmsstelselaandoeningen	
Zeer vaak	diarree, dyspepsie
Vaak	gastritis, gastro-oesofageale refluxaandoening, aambeien, opzwellling 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 werden gemeld bij patiënten die sildenafil gebruikten voor de behandeling van erectiestoornissen.

Pediatrische patiënten

In de placebogecontroleerde studie naar 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 deze pediatrische studie werd gezien, kwam doorgaans 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 patiënten) (9%), misselijkheid, bronchitis (elk 4,6%), faryngitis (4%), loopneus (3,4%) en pneumonie, rhinitis (elk 2,9%).

Van de 234 pediatrische patiënten die werden behandeld in de placebogecontroleerde kortetermijnstudie, werden er 220 opgenomen in de uitbreidingstudie voor een lange termijn. Patiënten die de actieve therapie met sildenafil volgden, zetten hetzelfde behandelingsschema voort, terwijl de patiënten uit de placebogroep van de kortetermijnstudie opnieuw gerandomiseerd werden naar een behandeling met sildenafil.

De meest voorkomende bijwerkingen die werden gerapporteerd tijdens de kortetermijn- en langetermijnstudie waren in het algemeen dezelfde bijwerkingen die werden waargenomen tijdens de kortetermijnstudie. De volgende bijwerkingen kwamen voor bij > 10% van de 229 patiënten die met sildenafil werden behandeld (dosisgroepen gecombineerd, inclusief 9 patiënten die niet in de langetermijnstudie verder gingen): infectie van de bovenste luchtwegen (31%), hoofdpijn (26%),

braken (22%), bronchitis (20%), faryngitis (18%), pyrexie (17%), diarree (15%), influenza (12%) en epistaxis (elk 12%). De meeste van deze bijwerkingen waren licht tot matig van ernst.

Ernstige bijwerkingen zijn gemeld bij 94 (41%) van de 229 patiënten die sildenafil toegediend kregen. Van de 94 patiënten die een ernstige bijwerking hebben gerapporteerd, waren er 14/55 (25,5%) in de lage dosisgroep, 35/74 (47,3%) in de gemiddelde dosisgroep en 45/100 (45%) in de hoge dosisgroep. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen die met een frequentie van $\geq 1\%$ voorkwamen in de sildenafilgroep (gecombineerde doses) waren: pneumonie (7,4%), hartfalen en pulmonale hypertensie (elk 5,2%), infectie van de bovenste luchtwegen (3,1%), rechterventrikelfalen, gastro-enteritis (elk 2,6%), syncope, bronchitis, bronchopneumonie en pulmonale arteriële hypertensie (elk 2,2%), pijn op de borst en cariës (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 voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

In studies bij vrijwilligers met eenmalige doses tot 800 mg waren de bijwerkingen gelijk aan die bij lagere doses, 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 dienen de noodzakelijke standaard ondersteunende maatregelen te 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: G04BE03

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

In vitro studies hebben aangetoond dat sildenafil selectief is voor PDE5. Het effect op PDE5 is sterker

dan op andere bekende fosfodiësterases. Het is 10 keer selectiever voor PDE5 dan voor PDE6, dat betrokken is bij het fototransductiemechanisme in de retina. De selectiviteit voor PDE5 is 80 maal groter dan voor PDE1 en meer dan 700 maal groter dan voor PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 en 11. De selectiviteit van sildenafil voor PDE5 is met name meer dan 4.000 maal groter dan die voor PDE3, de cAMP-specifieke fosfodiësterase-isovorm die een rol speelt bij de regulering van de contractiliteit van het hart.

Sildenafil veroorzaakt een lichte daling van voorbijgaande aard van de systemische bloeddruk die in de meeste gevallen geen klinische effecten tot gevolg heeft. Na chronisch 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 chronisch gebruik van 80 mg driemaal daags door patiënten met pulmonale arteriële hypertensie, werd een geringere afname van de bloeddruk waargenomen (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 sildenafil tot 100 mg hadden bij gezonde vrijwilligers geen klinisch relevante invloed op het ecg. Na chronisch gebruik van 80 mg driemaal daags door patiënten met pulmonale arteriële hypertensie werden geen klinisch relevante effecten op het ecg gerapporteerd.

In een studie naar de hemodynamische effecten van een eenmalige orale 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 verstoorde 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 gebruikgemaakt 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 kleinschalige, placebogecontroleerde studie bij patiënten met vastgestelde maculaire degeneratie op jonge leeftijd (n=9), toonde sildenafil (enkelvoudige dosis, 100 mg) geen significante verschillen aan in de uitgevoerde visuele testen (gezichtsscherpte, ruitjespatroon van Amsler, kleuronderscheidend vermogen met gesimuleerd verkeerslicht, Humphrey-perimeter en fotostress).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Werkzaamheid bij volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH)

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werd uitgevoerd bij 278 patiënten met primaire pulmonale hypertensie, PAH geassocieerd met bindweefselziekte en PAH na chirurgische correctie van congenitale hartafwijkingen. Patiënten werden gerandomiseerd naar één van de vier behandelgroepen: placebo, sildenafil 20 mg, sildenafil 40 mg of sildenafil 80 mg, driemaal daags. Van de 278 gerandomiseerde patiënten kregen er 277 minstens één dosis onderzoeksmedicatie. De studiepopulatie bestond uit 68 (25%) mannen en 209 (75%) vrouwen, met een gemiddelde leeftijd van 49 jaar (spreiding: 18 tot 81 jaar) en met een baseline 6-minuten loopafstand tussen 100 en 450 meter (inclusief) (gemiddelde: 344 meter). 175 van de geregistreerde patiënten (63%) werden gediagnosticeerd met primaire pulmonale hypertensie, 84 (30%) werden gediagnosticeerd met PAH geassocieerd met bindweefselziekte en 18 (7%) van de patiënten werden gediagnosticeerd met PAH na chirurgische correctie van aangeboren hartafwijkingen. De meeste patiënten behoorden aanvankelijk tot WHO functionele klasse II (107/277, 39%) of III (160/277, 58%) met een gemiddelde baseline 6-minuten loopafstand van respectievelijk 378 en 326 meter; minder patiënten behoorden tot

klasse I (1/277, 0,4%) of IV (9/277, 3%). Patiënten met een linkerventrikel ejectiefractione <45% of een linkerventrikel-verkortingsfractione <0,2 werden niet in de studie opgenomen.

Sildenafil (of placebo) werd toegevoegd aan de achtergrondtherapie 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 de studie.

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was de verandering van de 6-minuten loopafstand (6MLA) in week 12 ten opzichte van baseline. Een statistisch significante toename van de 6MLA in vergelijking met placebo werd waargenomen in alle 3 sildenafil-dosisgroepen. De voor placebo gecorrigeerde toename van de 6MLA bedroeg 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 (voor placebo gecorrigeerde verbetering met 58 meter, 65 meter en 87 meter voor respectievelijk 20 mg, 40 mg en 80 mg t.i.d.).

Bij analyse van de WHO functionele klasse werd een statistisch significante toename van de 6MLA waargenomen in de 20 mg dosisgroep. Voor klasse II en klasse III werden voor placebo gecorrigeerde toenames van respectievelijk 49 meter ($p = 0,0007$) 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 (PAB) 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 mmHg ($p<0,0001$) 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 patiënten 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 odds-ratio's waren respectievelijk 2,92 ($p=0,0087$), 4,32 ($p=0,0004$) en 5,75 ($p=0,0001$).

Langetermijnoverlevingsgegevens bij naïeve patiëntengroepen

Patiënten uit de kernstudie konden deelnemen aan een open-label uitbreidingsstudie op lange termijn. Na 3 jaar kreeg 87% van de patiënten een dosis van 80 mg t.i.d. In totaal werden 207 patiënten behandeld met sildenafil in de kernstudie en hun langetermijnoverlevingsstatus 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 bij 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 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie uitgevoerd bij 267 patiënten met PAH, die waren gestabiliseerd op intraveneus epoprostenol. Onder de PAH-patiënten waren personen met primaire pulmonale arteriële hypertensie (212/267, 79%) en met PAH geassocieerd met bindweefselziekte (55/267, 21%). De meeste patiënten behoorden bij 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 voor werkzaamheid was de verandering van de 6-minuten loopafstand in week 16 ten opzichte van baseline. Vergeleken met placebo was er een statistisch significant voordeel voor sildenafil in de 6-minuten loopafstand. Er werd een gemiddelde, placebo gecorrigeerde toename in de loopafstand van 26 meter waargenomen ten gunste van sildenafil (95% BI: 10,8; 41,2) ($p=0,0009$). Voor patiënten bij wie de baseline loopafstand ≥ 325 meter was, was het effect van de behandeling 38,4 meter ten gunste van sildenafil; voor patiënten bij wie de baseline loopafstand < 325 meter was, was het effect van de behandeling 2,3 meter ten gunste van placebo. Voor patiënten met primaire PAH was het effect van de behandeling 31,1 meter vergeleken met 7,7 meter voor patiënten met PAH geassocieerd met bindweefselziekte. Het verschil in resultaten tussen deze randomisatie-subgroepen kan, door de beperkte grootte van de groepen, bij toeval ontstaan zijn.

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

Langetermijnoverlevingsgegevens in de studie met epoprostenol als achtergrondtherapie

Patiënten uit de studie met epoprostenol als aanvullende behandeling, konden deelnemen aan een open-label uitbreidingsstudie op lange termijn. Na 3 jaar kreeg 68 % van de patiënten een dosis van 80 mg t.i.d. In totaal werden 134 patiënten behandeld met sildenafil in de initiële studie en hun langetermijnoverlevingsstatus werd op minimaal 3 jaar geschat. In deze populatie waren de Kaplan-Meier-schattingen van 1, 2 en 3 jaar overleving respectievelijk 92%, 81% en 74%.

Werkzaamheid en veiligheid bij volwassen patiënten met PAH (indien gebruikt in combinatie met bosentan)

Er werd een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie uitgevoerd met 103 klinisch stabiele PAH-patiënten (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 voor werkzaamheid was de verandering van 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 rubrieken 4.4 en 4.5).

Effecten op de mortaliteit bij volwassenen met PAH

Er werd een onderzoek uitgevoerd naar de effecten van verschillende dosisniveaus van sildenafil op de mortaliteit bij volwassenen met PAH nadat een hoger risico op mortaliteit werd waargenomen bij kinderen die een hoge dosis sildenafil t.i.d. namen, gebaseerd op het lichaamsgewicht, in vergelijking met kinderen die een lagere dosis namen in de langetermijnextensie van het pediatrische klinische onderzoek (zie hieronder *Pediatrische patiënten - Pulmonale arteriële hypertensie - Gegevens van de extensie op lange termijn*).

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

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

Pediatrische patiënten

Pulmonale arteriële hypertensie

Een totaal van 234 patiënten van 1 tot 17 jaar werden behandeld in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische, placebogecontroleerde dosisbereikstudie met parallelle groepen. Patiënten (38% mannen en 62% vrouwen) hadden een lichaamsgewicht ≥ 8 kg, en hadden primaire pulmonale hypertensie (PPH) [33%] of PAH als gevolg van congenitale hartziekte [systemische-tot-pulmonale aftakking 37%, chirurgisch herstel 30%]. In deze studie 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 patiënten hadden WHO functionele klasse I (75/234, 32%) of II (120/234, 51%) bij baseline; een kleiner aantal patiënten had klasse III (35/234, 15%) of IV (1/234, 0,4%); van enkele patiënten (3/234, 1,3%), was de WHO functionele klasse onbekend.

Patiënten hadden nooit een specifieke PAH-therapie gehad en noch het gebruik van prostacycline, prostacycline-analogen en endotheline-receptorantagonisten, noch het gebruik van argininesupplementen, nitraten, alfablokkers en krachtige CYP450 3A4-remmers was in deze studie toegelaten.

Het voornaamste doel van de studie was om de werkzaamheid van een chronische behandeling van 16 weken met orale sildenafil bij pediatrische patiënten te bepalen om het inspanningsvermogen te verbeteren zoals gemeten met de 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 levenskwaliteit.

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

Het primaire eindpunt was de placebogecorrigeerde 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 sildenafilbehandelingsgroepen (17,37 tot 18,03 ml/kg/min), en enigszins hoger voor de placebobehandelingsgroep (20,02 ml/kg/min). De resultaten van de hoofdanalyse (gecombineerde dosisgroepen versus placebo) waren niet statistisch significant (p = 0,056) (zie tabel 2). Het geschatte verschil tussen de gemiddelde sildenafildosis en placebo was 11,33% (95% BI: 1,72 tot 20,94) (zie tabel 2).

Tabel 2: Placebogecorrigeerde % verandering vanaf baseline in piek-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	-0,19, 15,60

(p = 0,056)

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

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

Gegevens langetermijuitbreiding

Van de 234 pediatrie patiënten die werden behandeld in de placebogecontroleerde kortetermijnstudie, werden er 220 opgenomen in de uitbreidingstudie voor een lange termijn. Patiënten uit de placebogroep van de kortetermijnstudie werden opnieuw gerandomiseerd naar een behandeling met sildenafil; patiënten met een lichaamsgewicht ≤ 20 kg werden ingedeeld in de gemiddelde of hoge dosisgroep (1:1), patiënten met een gewicht > 20 kg werden ingedeeld in de lage, gemiddelde of hoge dosisgroep (1:1:1). Van de in totaal 229 patiënten die sildenafil kregen, werden er respectievelijk 55, 74 en 100 ingedeeld in de lage, gemiddelde en hoge dosisgroepen. Tijdens de kortetermijn- en langetermijnstudie varieerde de totale duur van de behandeling vanaf het begin van de dubbelblinde studie voor de afzonderlijke patiënten van 3 tot 3129 dagen. In de groepen die werden behandeld met sildenafil was de mediane duur van de behandeling met sildenafil 1.696 dagen (de 5 patiënten die een placebo kregen in de dubbelblinde studie en niet werden behandeld in de uitbreidingstudie voor een lange termijn werden niet meegerekend).

Kaplan-Meier-schattingen van de 3-jaars overleving van patiënten met een gewicht van > 20 kg bij baseline was respectievelijk 94%, 93% en 85% in de lage, midden en hoge dosisgroepen; voor patiënten met een gewicht van ≤ 20 kg bij baseline waren de overlevingskansen respectievelijk 94% en 93% voor personen in de midden- en hogedosisgroep (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Tijdens de uitvoering van de studie werden in totaal 42 sterfgevallen gemeld, hetzij tijdens behandeling of deel uitmakend van de overlevingsfollow-up-groep. 37 patiënten overleden voorafgaand aan de beslissing van het Data Monitoring Committee om omlaag te titreren naar een lagere dosis, naar aanleiding van het waargenomen verstoorde evenwicht in mortaliteit bij verhoogde doses sildenafil. De verdeling van deze 37 sterfgevallen over de lage, gemiddelde en hoge dosisgroep voor sildenafil in aantal (%) was respectievelijk 5/55 (9,1%), 10/74 (13,5%) en 22/100 (22%). Naderhand werden er nog 5 sterfgevallen gemeld. De oorzaak van overlijden was gerelateerd aan PAH. Doses hoger dan aanbevolen mogen niet worden gebruikt bij kinderen met PAH (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Piek-VO₂ werd 1 jaar na de start van de placebogecontroleerde studie bepaald. Van deze met sildenafil behandelde patiënten die qua ontwikkeling in staat waren de CPET te volbrengen, toonden 59/114 patiënten (52%) geen verslechtering van de piek-VO₂ sinds het begin van de behandeling met sildenafil. Evenzo behielden of verbeterden 191 van de 229 patiënten (83%) die sildenafil hadden gekregen, hun WHO functionele klasse bij de evaluatie na 1 jaar.

Aanhoudende pulmonale hypertensie van de pasgeborene

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

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

Tijdens de behandeling opgetreden ongewenste voorvallen en ernstige ongewenste voorvallen werden gerapporteerd bij respectievelijk 22 (75,9%) en 7 (24,1%) proefpersonen in de iNO + IV sildenafil-

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Sildenafil wordt snel geabsorbeerd. Maximale waargenomen plasmaconcentraties worden bereikt binnen 30 tot 120 minuten (mediaan: 60 minuten) na orale toediening in nuchtere toestand. De gemiddelde absolute orale biologische beschikbaarheid is 41% (spreiding 25 - 63%). Na een driemaal daagse orale dosering sildenafil nemen de AUC en de C_{max} proportioneel toe met de dosis over het doseringsgebied van 20-40 mg. Na orale driemaal daagse 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 verdelingsvolume bij 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 bij steady-state ongeveer 113 ng/ml. Sildenafil en zijn belangrijkste circulerende N-desmethyl-metaboliet zijn voor ongeveer 96% aan plasma-eiwitten gebonden. De eiwitbinding is onafhankelijk van de totale geneesmiddelconcentratie.

Biotransformatie

Sildenafil wordt vooral geklaard door de microsomale hepatische iso-enzymen CYP3A4 (hoofdroute) en CYP2C9 (nevenroute). De belangrijkste circulerende metaboliet ontstaat door N-demethylering van sildenafil. Het fosfodiësterase-selectiviteitsprofiel van deze metaboliet is vergelijkbaar met dat van sildenafil en het heeft in vergelijking met de moederstof een *in vitro* potentie voor PDE5 van ongeveer 50%. De N-desmethyl-metaboliet wordt verder gemetaboliseerd, met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 4 uur. Bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie zijn de plasmaspiegels van de N-desmethyl-metaboliet 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/u, met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van 3-5 uur. Na orale of intraveneuze toediening wordt sildenafil voor het grootste deel als metabolieten in de feces uitgescheiden (ongeveer 80% van de oraal toegediende dosis) en in mindere mate via de urine (ongeveer 13% van de oraal toegediende dosis).

Farmacokinetiek in speciale patiëntgroepen

Ouderen

Bij oudere gezonde vrijwilligers (65 jaar en ouder) was de klaring van sildenafil verlaagd, resulterend in ongeveer 90% hogere plasmaconcentraties van sildenafil en de actieve N-desmethyl-metaboliet dan 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 ongebonden sildenafil plasmaconcentratie ongeveer 40%.

Nierinsufficiëntie

Bij vrijwilligers met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring = 30-80 ml/min) was de farmacokinetiek van sildenafil na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 50 mg niet veranderd. Bij vrijwilligers met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) was de klaring van sildenafil verlaagd, 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 nierinsufficiëntie. Bovendien waren de AUC en de C_{max} van de N-desmethyl-metaboliet ook significant verhoogd met respectievelijk 200% en 79% bij mensen met ernstige nierinsufficiëntie in vergelijking met mensen met een normale nierfunctie.

Leverinsufficiëntie

Bij vrijwilligers met lichte tot matige levercirrose (Child-Pugh klasse A en B) was de klaring van sildenafil verlaagd, wat leidde tot een verhoging van de AUC (85%) en de C_{max} (47%) in vergelijking met vrijwilligers van dezelfde leeftijd zonder leverinsufficiëntie. Bovendien waren de AUC en C_{max} -waarden voor de N-desmethyl-metaboliet significant verhoogd met respectievelijk 154% en 87% bij personen met cirrose in vergelijking met personen met een normale leverfunctie. De farmacokinetiek van sildenafil bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is niet onderzocht.

Populatiefarmacokinetiek

Bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie waren de gemiddelde concentraties bij steady-state binnen de onderzochte dosisspreiding van 20 - 80 mg driemaal daags 20 - 50% hoger dan bij gezonde vrijwilligers. De C_{min} was tweemaal zo hoog als bij gezonde vrijwilligers. Beide bevindingen suggereren een lagere klaring en/of een hogere orale biologische beschikbaarheid van sildenafil bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie in vergelijking met gezonde vrijwilligers.

Pediatrische patiënten

De analyse van het farmacokinetische profiel van sildenafil bij patiënten die in pediatrie klinische studies werden opgenomen, toonde aan 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.

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

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

waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Calciumwaterstoffosfaat watervrij
Croscarmellose natrium
Copovidon
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling

Hypromellose
Titaniumdioxide (E 171)
Macrogol 4000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/Aclar/aluminium blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten: 30, 90, 100, 150, 300 en bundelverpakkingen van 300 (2 verpakkingen van 150) 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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

BE501991

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10/2016

Datum van laatste verlenging: 30/03/2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2023