

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sildenafil Teva 25 mg kauwtabletten  
Sildenafil Teva 50 mg kauwtabletten  
Sildenafil Teva 100 mg kauwtabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke kauwtablet bevat 25 mg sildenafil (als citraat).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke kauwtablet bevat 2,15 mg aspartaam (E951) en 70,46 mg lactosemonohydraat.

Elke kauwtablet bevat 50 mg sildenafil (als citraat).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke kauwtablet bevat 4,30 mg aspartaam (E951) en 140,92 mg lactosemonohydraat.

Elke kauwtablet bevat 100 mg sildenafil (als citraat).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke kauwtablet bevat 8,60 mg aspartaam (E951) en 281,83 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Kauwtablet

25 mg: Wit, driehoekig, met een zijde van 7,3 mm, biconvex, bedrukt met "25" op één kant.

50 mg: Wit, driehoekig, met een zijde van 8,8 mm, biconvex, bedrukt met "50" op één kant.

100 mg: Wit, driehoekig, met een zijde van 11,8 mm, biconvex, bedrukt met "100" op één kant.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Sildenafil Teva is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen mannen met een erectiestoornis. Dit is het onvermogen om een erectie te krijgen en te behouden die voldoende is voor bevredigende seksuele activiteit.

Voor de werkzaamheid van Sildenafil Teva is seksuele prikkeling noodzakelijk.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

#### *Gebruik door volwassenen*

De aanbevolen dosis is 50 mg, in te nemen naar behoefte ongeveer één uur voorafgaand aan seksuele activiteit.

De tabletten moeten gekauwd worden alvorens ze door te slikken.

Op basis van de effectiviteit en de verdraagbaarheid kan de dosis worden verhoogd naar 100 mg of worden verlaagd naar 25 mg. De maximale aanbevolen dosis bedraagt 100 mg. De maximale aanbevolen doseringsfrequentie is eenmaal per dag. Wanneer Sildenafil Teva tegelijk met voedsel ingenomen wordt, kan het intreden van de werking langer duren dan bij inname in nuchtere toestand (zie rubriek 5.2).

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

Aanpassingen van de dosering zijn bij ouderen niet nodig ( $\geq 65$  jaar oud).

#### *Nierinsufficiëntie*

De aanbevolen doseringen die worden beschreven bij 'Gebruik door volwassenen' zijn van toepassing voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring = 30-80 mL/min). Aangezien de klaring van sildenafil bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $<30$  mL/min) verminderd is, dient een dosis van 25 mg overwogen te worden. De dosis kan zo nodig stapsgewijs worden verhoogd naar 50 mg tot 100 mg op basis van de effectiviteit en de verdraagbaarheid.

#### *Leverinsufficiëntie*

Aangezien de klaring van sildenafil bij patiënten met leverinsufficiëntie (bv. cirrose) verminderd is, dient een dosis van 25 mg overwogen te worden. De dosis kan zo nodig stapsgewijs worden verhoogd naar 50 mg tot 100 mg op basis van de effectiviteit en de verdraagbaarheid.

#### *Pediatische patiënten*

Sildenafil Teva is niet geïndiceerd voor personen jonger dan 18 jaar.

#### *Gebruik door patiënten die andere geneesmiddelen innemen:*

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

Om de kans op ontwikkeling van orthostatische hypotensie tot een minimum te beperken, dienen patiënten stabiel op alfablokkertherapie te zijn gestabiliseerd voordat met de behandeling met sildenafil gestart wordt. Bovendien dient een aanvangsdosis van 25 mg sildenafil overwogen te worden (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

### 4.3 Contra-indicaties

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

In overeenstemming met de bekende effecten van sildenafil op het stikstofmonoxide/cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP)-mechanisme (zie rubriek 5.1), is er aangetoond dat sildenafil het hypotensieve effect van nitraten versterkt. Gelijktijdige toediening van stoffen die stikstofmonoxide afgeven (zoals amylnitriet) of nitraten in welke vorm dan ook, 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).

Middelen voor de behandeling van erectiestoornissen, waaronder sildenafil, mogen niet gebruikt worden door mannen voor wie seksuele activiteit wordt afgeraden (bv. patiënten met ernstige cardiovasculaire stoornissen zoals onstabiele angina pectoris of ernstig hartfalen).

Sildenafil Teva 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 een eerdere blootstelling aan een PDE5-remmer (zie rubriek 4.4).

De veiligheid van sildenafil is niet onderzocht bij de volgende subgroepen van patiënten en daarom is het gebruik ervan gecontra-indiceerd bij: ernstige leverinsufficiëntie, hypotensie (bloeddruk <90/50 mmHg), recent doorgemaakte beroerte of myocardinfarct, en bekende erfelijke degeneratieve retina-aandoeningen zoals *retinitis pigmentosa* (een minderheid van deze patiënten heeft genetische afwijkingen van retinale fosfodiësterasen).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voordat een farmacologische behandeling van een erectiestoornis overwogen wordt, dient er eerst een anamnese en een lichamelijk onderzoek uitgevoerd te worden om de diagnose te bevestigen en om mogelijke onderliggende oorzaken vast te stellen.

#### Cardiovasculaire risicofactoren

Vóór aanvang van de behandeling voor een erectiestoornis dienen artsen de cardiovasculaire toestand van hun patiënten te onderzoeken, aangezien er enig cardiaal risico aan seksuele activiteit verbonden is. Sildenafil heeft vaatverwijdende eigenschappen, waardoor een lichte en voorbijgaande daling in de bloeddruk kan optreden (zie rubriek 5.1). Voordat sildenafil wordt voorgeschreven, dienen artsen zorgvuldig te overwegen of patiënten met bepaalde onderliggende aandoeningen nadelige gevolgen kunnen ondervinden van dergelijke vaatverwijdende effecten, vooral in combinatie met seksuele activiteit. Patiënten met een verhoogde gevoeligheid voor vaatverwijders zijn onder andere patiënten met een 'outflow'-obstructie van het linkerventrikel (bv. aortastenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie) of met het zeldzame syndroom van

multipele systeematrofie dat zich uit als een ernstig gestoorde autonome regulatie van de bloeddruk.

Sildenafil Teva versterkt het hypotensieve effect van nitraten (zie rubriek 4.3).

Na het in de handel brengen zijn ernstige cardiovasculaire voorvallen, waaronder myocardinfarct, onstabiele angina pectoris, plotselinge hartdood, ventrikularitmie, cerebrovasculaire hemorrhagie, TIA's, hypertensie en hypotensie gemeld waarbij er sprake was van een tijdsverband met het gebruik van Sildenafil Teva.

De meeste, maar niet al deze patiënten hadden reeds bestaande cardiovasculaire risicofactoren. Veel voorvallen traden op tijdens of kort na de geslachtsgemeenschap en sommige kort na het gebruik van Sildenafil Teva zonder seksuele activiteit. Het is niet mogelijk om na te gaan of deze voorvallen rechtstreeks verband houden met deze factoren of andere factoren.

### Priapisme

Middelen voor de behandeling van erectiestoornissen, waaronder sildenafil, dienen voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met een anatomische misvorming van de penis (zoals angulatie, fibrose van het corpus cavernosum of de ziekte van Peyronie), of bij patiënten met aandoeningen die hen kunnen predisponeren voor 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, of andere behandelingen voor erectiestoornissen zijn niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van dergelijke combinaties afgeraden.

### Effecten op het gezichtsvermogen

Visusstoornissen zijn spontaan gemeld bij inname van sildenafil en andere PDE5-remmers (zie rubriek 4.8). Voorvallen van *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, een zeldzame aandoening, zijn spontaan en tijdens een observationele studie gemeld bij inname van sildenafil en andere PDE5-remmers (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen het advies te krijgen om in geval van een plotselinge visusstoornis te stoppen met het gebruik van Sildenafil Teva 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, omdat deze gelijktijdige toediening kan leiden tot symptomatische hypotensie bij de weinige personen die hiervoor gevoelig zijn (zie rubriek 4.5). De kans hierop is het grootst binnen 4 uur na de inname van sildenafil. Om de kans op ontwikkeling van orthostatische hypotensie tot een minimum te beperken, dienen patiënten hemodynamisch stabiel op alfablokkertherapie te zijn ingesteld voordat met de behandeling met sildenafil gestart wordt. Er dient een aanvangsdosis van 25 mg sildenafil overwogen te worden (zie rubriek 4.2). Bovendien moeten artsen hun patiënten advies geven over wat ze moeten doen als er symptomen van orthostatische hypotensie optreden.

### Effect op bloeding

Onderzoek met menselijke bloedplaatjes toont aan dat sildenafil het anticoagulerende effect van natriumnitroprusside *in vitro* versterkt. Er is geen veiligheidsinformatie over de toediening van sildenafil aan patiënten met bloedingsstoornissen of een actief peptisch ulcus. Daarom mag sildenafil alleen aan deze patiënten worden toegediend na een zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's.

### Vrouwen

Sildenafil Teva is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

### Hulpstoffen

#### *Aspartaam*

Aspartaam wordt gehydrolyseerd in het maagdarmkanaal na orale inname. Een van de belangrijkste hydrolyse producten is fenylalanine.

Het kan schadelijk zijn voor patiënten met fenylketonurie (PKU).

#### *Lactose*

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### *Natrium*

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

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

### Effecten van andere geneesmiddelen op sildenafil

#### *In vitro onderzoek*

Sildenafil wordt voornamelijk gemetaboliseerd via de cytochroom-P450-(CYP)-isovormen 3A4 (hoofdroute) en 2C9 (nevenroute). Daarom kunnen remmers van deze iso-enzymen de klaring van sildenafil verminderen en kunnen inductoren van deze iso-enzymen de klaring van sildenafil vermeerderen.

### *In vivo onderzoek*

Populatiefarmacokinetische analyse van gegevens uit klinische onderzoeken gaf aan dat de klaring van sildenafil was verminderd bij gelijktijdige toediening van CYP3A4-remmers (zoals ketoconazol, erythromycine, cimetidine).

Hoewel er bij deze patiënten geen verhoogde incidentie van ongewenste voorvallen werd gezien wanneer sildenafil gelijktijdig met CYP3A4-remmers werd toegediend, dient er toch een aanvangsdosis van 25 mg overwogen te worden.

Gelijktijdige toediening van de hiv-proteaseremmer ritonavir, die een zeer krachtige P450-remmer is, resulteerde in de evenwichtsdosering (500 mg tweemaal daags), samen met sildenafil (100 mg, één dosis) in een 4-voudige toename (300%) van de  $C_{max}$  van sildenafil en een 11-voudige (1.000%) toename van de AUC van sildenafil. 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 komt overeen met de uitgesproken effecten van ritonavir op een groot aantal P450-substraten. Sildenafil had geen effect op de farmacokinetiek van ritonavir. Gezien deze farmacokinetische resultaten wordt gelijktijdige toediening van sildenafil met ritonavir niet aangeraden (zie rubriek 4.4) en mag de maximale dosis van sildenafil in geen geval meer zijn dan 25 mg per 48 uur.

Gelijktijdige toediening van de hiv-proteaseremmer saquinavir, een CYP3A4-remmer, resulteerde bij een steady-state (1200 mg driemaal daags), samen met sildenafil (100 mg, één dosis) in een toename van 140% van de  $C_{max}$  van sildenafil en een toename van 210% van de AUC van sildenafil. Sildenafil had geen effect op de farmacokinetiek van saquinavir (zie rubriek 4.2). Krachtigere CYP3A4-remmers zoals ketoconazol en itraconazol hebben naar verwachting grotere effecten.

Wanneer een enkele dosis van 100 mg sildenafil werd toegediend met erythromycine, een matige CYP3A4-remmer, werd bij een steady-state (500 mg tweemaal daags, gedurende 5 dagen), een toename van 182% van de systemische blootstelling aan sildenafil gezien (AUC). Bij normale gezonde mannelijke vrijwilligers was er geen bewijs voor een effect van azithromycine (500 mg per dag, gedurende 3 dagen) op de AUC, de  $C_{max}$ , de  $t_{max}$ , de eliminatiesnelheids-constante of de daaruit voortvloeiende halfwaardetijd van sildenafil of zijn belangrijkste circulerende metaboliet. Cimetidine (800 mg), een cytochroom P450-remmer en niet-specifieke CYP3A4-remmer, veroorzaakte een stijging van de plasmaconcentraties van sildenafil van 56%, wanneer het gelijktijdig werd toegediend met sildenafil (50 mg) aan gezonde vrijwilligers.

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

Eenmalige toediening van een antacidum (magnesiumhydroxide/aluminiumhydroxide) had geen effect op de biologische beschikbaarheid van sildenafil.

Hoewel er niet voor alle geneesmiddelen specifieke onderzoeken naar interactie zijn uitgevoerd, bleek uit populatiefarmacokinetische analyse geen effect op de farmacokinetiek van sildenafil wanneer het gelijktijdig werd toegediend met geneesmiddelen uit de groep CYP2C9-remmers (zoals tolbutamide, warfarine, fenytoïne), de groep van CYP2D6-remmers (zoals selectieve

serotonineheropnameremmers, tricyclische antidepressiva), thiazide en verwante diuretica, lisdiuretica 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 een nitraat. Door de nitraatcomponent kan deze stof leiden tot een ernstige interactie met sildenafil.

### Effecten van sildenafil op andere geneesmiddelen

#### *In vitro onderzoek*

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

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

#### *In vivo onderzoek*

In overeenstemming met de bekende effecten van sildenafil op het stikstofmonoxide/cGMP-mechanisme (zie rubriek 5.1) werd aangetoond dat sildenafil de hypotensieve effecten van nitraten versterkt. Gelijktijdige toediening van stoffen die stikstofmonoxide 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 bloeddrukverlagend effect van PDE5-remmers te vergroten. Bij de bestudeerde populatie was er geen bewijs van een gunstig klinisch effect van de combinatie. Gelijktijdig gebruik van riociguat met PDE5-remmers, waaronder sildenafil, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van sildenafil aan patiënten die alfablokkertherapie krijgen kan leiden tot symptomatische hypotensie bij de weinige personen die hiervoor gevoelig zijn. De kans hierop is het grootst binnen 4 uur na de inname van sildenafil (zie rubrieken 4.2 en 4.4). In drie specifieke onderzoeken naar geneesmiddeleninteractie 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) op een stabiele doxazosinetherapie.

In deze onderzoekspopulaties werden gemiddelde extra bloeddrukverlagingen waargenomen in liggende positie van respectievelijk 7/7 mmHg, 9/5 mmHg en 8/4 mmHg, en gemiddelde extra

bloeddrukverlagingen in stand van respectievelijk 6/6 mmHg, 11/4 mmHg en 4/5 mmHg. Wanneer sildenafil en doxazosine gelijktijdig werden toegediend aan patiënten op een stabiele doxazosinetherapie, waren er zelden meldingen van patiënten die symptomatische orthostatische hypotensie hadden ondervonden. Deze meldingen bestonden uit 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 het bloed van 80 mg/dl niet.

Samenvoeging van de gegevens over de volgende klassen antihypertensiva: diuretica, bètablokkers, ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten, antihypertensiva (vasodilatoir en centraal werkende), adrenerge neuronblokkers, calciumkanaalblokkers en alfa-adrenerge receptorblokkers gaf geen verschil in het bijwerkingenprofiel bij patiënten die sildenafil toegediend kregen in vergelijking met patiënten die een behandeling met een placebo kregen. In een specifiek interactieonderzoek werd sildenafil (100 mg) gelijktijdig toegediend met amlodipine bij patiënten met hypertensie. Er werd een extra daling in de systolische bloeddruk in liggende positie van 8 mmHg waargenomen. De corresponderende extra daling in de diastolische bloeddruk in liggende positie was 7 mmHg. Deze extra dalingen in de bloeddruk werden in dezelfde mate gezien wanneer sildenafil alleen werd toegediend aan gezonde vrijwilligers (zie rubriek 5.1).

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

Sildenafil (100 mg) had geen effect op de farmacokinetiek van de steady-state van de hiv-proteaseremmers saquinavir en ritonavir, die 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  $C_{max}$  (125 mg tweemaal daags).

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

Sildenafil Teva is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

##### Zwangerschap en borstvoeding

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



In onderzoek naar de voortplanting werden na orale toediening van sildenafil aan ratten en konijnen geen relevante bijwerkingen gevonden.

#### Vruchtbaarheid

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

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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Aangezien in klinisch onderzoek met sildenafil duizeligheid en veranderingen van het gezichtsvermogen zijn gerapporteerd, dienen patiënten er zich van bewust te zijn hoe ze op Sildenafil Teva reageren voordat ze gaan rijden of machines gaan bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van Sildenafil Teva is gebaseerd op 9570 patiënten in 74 dubbelblinde placebogecontroleerde klinische onderzoeken met sildenafiltabletten. De vaakst gemelde bijwerkingen in klinische onderzoeken bij patiënten die met sildenafil werden behandeld waren hoofdpijn, blozen, dyspepsie, verstopte neus, duizeligheid, misselijkheid, opvliegers, visusverstoring, cyanopsie en onscherp zien.

Na het in de handel brengen zijn er in het kader van de geneesmiddelenbewaking over een periode > 10 jaar bijwerkingen verzameld. Aangezien niet alle bijwerkingen aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen worden gemeld en opgenomen worden in de veiligheidsdatabank, kunnen de frequenties van deze bijwerkingen niet betrouwbaar worden vastgesteld.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In onderstaande tabel staan alle medisch belangrijke bijwerkingen opgesomd die optraden in klinische onderzoeken met een incidentie groter dan placebo, gerangschikt per systeem/orgaanklasse en frequentie zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 1: Medisch belangrijke bijwerkingen gerapporteerd in een incidentie groter dan bij placebo in gecontroleerde klinische onderzoeken met sildenafiltabletten, en medisch belangrijke bijwerkingen gerapporteerd na het in de handel brengen in het kader van geneesmiddelenbewaking**

Systeem/orgaan-	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
-----------------	-----------	------	------	--------

klasse	(□ 1/10)	(□ 1/100 en <1/10)	(□ 1/1,000 en <1/100)	(□ 1/10,000 en <1/1,000)
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>			Rinitis	
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>			Overgevoeligheid	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn	Duizeligheid	Slaperigheid, hypo-esthesie	Cerebrovasculair accident, TIA's, convulsie*, recidiverende convulsie*, syncope
<b>Oogaandoeningen</b>		Afwijkingen in kleurenzien**, visusstoornissen, 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, glasvochttroebeling, irisstoornis, mydriasis, halovisie, oogoedeem, oogzwellling, oogaandoening, conjunctivale hyperemie, oogirritatie, abnormaal gevoel in het oog, ooglidoedeem, sclerale verkleuring
<b>Evenwichtsorgaan-</b>			Vertigo,	Doofheid

<b>en ooraandoeningen</b>			tinnitus	
<b>Hartaandoeningen</b>			Tachycardie, hartkloppingen	Plotselinge hartdood*, myocardinfarct, ventrikularitmie*, atriumfibrilleren, onstabiele angina pectoris
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Blozen, opvliegers	Hypertensie, hypotensie	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		Verstopte neus	Epistaxis, sinuscongestie	Dichtgeknepen keel, neusoedeem, droge neus
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		Misselijkheid, dyspepsie	Gastro-oesofageale refluxziekte, braken, misselijkheid, pijn in de bovenbuik, droge mond	Orale hypoesthesie
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>			Huiduitslag	Stevens-Johnsonsyndroom (SJS)*, toxische epidermale necrolyse (TEN)*
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>			Myalgie, pijn in de extremiteiten	
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>			Haematurie	
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>				Penisbloeding, priapisme*, hematospermie, toegenomen erectie

<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>			Borstpijn, vermoeidheid, warm hebben	Prikkelbaarheid
<b>Onderzoeken</b>			Verhoogde hartslag	

\* Alleen melding tijdens postmarketingsurveillance

\*\* 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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen in België 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 doses sildenafil tot 800 mg waren de bijwerkingen vergelijkbaar met die bij lagere doses, maar met een toename van de incidentie en de ernst ervan. Doses van 200 mg leidden niet tot een toename van de werkzaamheid, maar wel tot een toename van de incidentie van de bijwerkingen (hoofdpijn, blozen, duizeligheid, dyspepsie, verstopte neus en veranderingen van het gezichtsvermogen).

In geval van overdosering dienen de noodzakelijke standaard ondersteunende maatregelen genomen te worden. Naar verwachting zal nierdialyse de klaring niet versnellen, aangezien sildenafil sterk bindt aan plasma-eiwitten en niet via de urine uitgescheiden wordt.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Urologica; Geneesmiddelen gebruikt bij erectiestoornissen  
ATC-code: G04B E03

#### Werkingsmechanisme

Sildenafil is een orale behandeling voor erectiestoornissen. In natuurlijke situaties, d.w.z. bij seksuele prikkeling, herstelt het middel de verminderde erectiele functie door de bloedtoevoer naar de penis te verhogen.

Het fysiologische mechanisme dat verantwoordelijk is voor de erectie van de penis, is de afgifte van stikstofmonoxide (NO) in het corpus cavernosum tijdens seksuele prikkeling. Stikstofmonoxide activeert vervolgens het enzym guanylaatcyclase, wat resulteert in een verhoogde concentratie van cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP). Deze stof zorgt ervoor dat de gladde spieren in het corpus cavernosum zich ontspannen, waardoor er bloed in kan stromen.

Sildenafil is een krachtige en selectieve remmer van cGMP-specifiek fosfodiësterase type 5 (PDE5) in het corpus cavernosum, waar PDE5 verantwoordelijk is voor de afbraak van cGMP. Sildenafil heeft een perifere aangrijpingspunt voor het krijgen van een erectie. Sildenafil heeft geen direct ontspannend effect op geïsoleerd humaan corpus cavernosum-weefsel, maar bevordert het ontspannende effect van NO op dit weefsel aanzienlijk. Wanneer de NO/cGMP-route wordt geactiveerd, zoals dat gebeurt bij seksuele prikkeling, leidt de remming van PDE5 door sildenafil tot verhoogde cGMP-spiegels in het corpus cavernosum. Daarom is er seksuele prikkeling nodig om het beoogde farmacologische effect van sildenafil teweeg te brengen.

### Farmacodynamische effecten

*In vitro* onderzoek heeft aangetoond dat sildenafil selectief is voor PDE5, dat een rol speelt bij het erectieproces. Het effect ervan op PDE5 is sterker dan op andere bekende fosfodiësterasen. Het is 10 maal selectiever voor PDE5 dan voor PDE6, dat een rol speelt bij de fototransductie in de retina. Bij de maximale 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 in het bijzonder 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.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn twee klinische onderzoeken met sildenafil tabletten specifiek opgezet ter bestudering van de tijd na toediening waarin sildenafil een erectie kan veroorzaken als reactie op seksuele prikkeling. In een onderzoek met penisplethysmografie (RigiScan) bij nuchtere patiënten die sildenafil toegediend kregen, was de mediane tijd tot intrede van de werking bij mannen die een erectie kregen met een stijfheid van 60% (voldoende voor geslachtsgemeenschap) 25 minuten (uiterste waarden: 12-37 minuten). In een apart onderzoek met RigiScan was sildenafil tot 4 à 5 uur na toediening van de dosis nog in staat een erectie te veroorzaken als reactie op seksuele prikkeling.

Sildenafil veroorzaakt een lichte en voorbijgaande daling in de bloeddruk die meestal niet leidt tot klinische effecten. De gemiddelde maximale daling in de systolische bloeddruk, gemeten in liggende positie, na orale inname van 100 mg sildenafil bedroeg 8,4 mmHg. De corresponderende verandering in de diastolische bloeddruk in liggende positie was 5,5 mmHg. Deze dalingen in de bloeddruk komen overeen met het vaatverwijdende effect van sildenafil en worden waarschijnlijk veroorzaakt door hogere cGMP-spiegels in het gladde spierweefsel. Eenmalige orale doses sildenafil tabletten tot 100 mg veroorzaakten bij gezonde vrijwilligers geen klinisch relevante effecten op het ECG.

In een onderzoek naar de hemodynamische effecten van een eenmalige orale dosis van 100 mg sildenafil tabletten bij 14 patiënten met een ernstige coronaire hartziekte (CHZ) (>70% vernauwing van ten minste één kransslagader) daalden de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk in

rust respectievelijk met 7% en 6%, vergeleken met de nulmeting bij aanvang van het onderzoek. De gemiddelde pulmonale systolische bloeddruk nam af met 9%. Sildenafil had geen effect op het hartminuutvolume en verminderde de bloedstroom door de vernauwde kransslagaders niet.

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar inspanningsvermogen bij 144 patiënten met een erectiestoornis en chronisch stabiele angina pectoris die regelmatig medicatie tegen angina pectoris namen (met uitzondering van nitraten), werden voor sildenafil geen klinisch relevante verschillen aangetoond in de tijd totdat beperkende angina pectoris optrad in vergelijking met placebo.

Eén uur na inname van een dosis van 100 mg werden bij sommige personen lichte en voorbijgaande verschillen in kleuronderscheid (blauw/groen) gezien. Twee uur na inname waren deze effecten niet meer waarneembaar. Hiervoor werd gebruikt gemaakt van de Farnsworth-Munsell 100 kleurschakeringstest. Het veronderstelde mechanisme voor deze verandering in kleuronderscheid is gerelateerd aan de remming van PDE6, dat een rol speelt bij de fototransductiecascade van de retina. Sildenafil heeft geen effect op de gezichtsscherpte of op de contrastgevoeligheid. In een kleinschalig placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met vastgestelde maculadegeneratie op jonge leeftijd (n=9) werden er voor sildenafil (één dosis, 100 mg) geen significante verschillen in de uitgevoerde visuele tests aangetoond (gezichtsscherpte, Amsler-test, kleuronderscheid met gesimuleerd verkeerslicht, Humphrey-perimeter en fotostress).

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

#### *Meer informatie over klinisch onderzoek*

In klinisch onderzoek werden sildenafil tabletten toegediend aan meer dan 8.000 patiënten in de leeftijd van 19-87 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%), ruggenmergletsel (0,6%), depressie (5,2%), transurethrale resectie van de prostaat (3,7%), radicale prostatectomie (3,3%). De volgende groepen waren niet goed vertegenwoordigd of uitgesloten van klinisch onderzoek: patiënten met een bekkenoperatie, patiënten na radiotherapie, patiënten met ernstige nier- of leverinsufficiëntie en patiënten met bepaalde cardiovasculaire aandoeningen (zie rubriek 4.3).

In onderzoeken met vaste doses waren de percentages voor patiënten die een betere erectie door de behandeling meldden 62% (25 mg), 74% (50 mg) en 82% (100 mg) in vergelijking met 25% voor de placebo. In gecontroleerde klinische onderzoeken was het percentage patiënten dat de behandeling met sildenafil stopzette laag en vergelijkbaar met placebo.

In alle onderzoeken samen waren de percentages patiënten die met sildenafil een verbetering meldden als volgt: psychogene erectiestoornissen (84%), gemengde erectiestoornissen (77%), organische erectiestoornissen (68%), ouderen (67%), diabetes mellitus (59%), ischemische hartziekte (69%), hypertensie (68%), transurethrale resectie van de prostaat (61%), radicale prostatectomie (43%), ruggenmergletsel (83%), depressie (75%). De veiligheid en werkzaamheid van sildenafil bleven behouden in langetermijnonderzoeken.

#### Pediatrische 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 pediatrische patiënten met erectiestoornissen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Sildenafil wordt snel geabsorbeerd. De waargenomen maximale plasmaconcentraties worden bereikt binnen 30 tot 120 minuten (mediaan: 60 minuten) na orale toediening in nuchtere toestand. De gemiddelde absolute orale biologische beschikbaarheid bedraagt 41% (uiterste waarden 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.

Na inname van sildenafil met voedsel vermindert de absorptiesnelheid met een gemiddelde vertraging van de  $t_{max}$  van 60 minuten en een gemiddelde verlaging van de  $C_{max}$  van 29%.

### Distributie

Het gemiddelde distributievolume tijdens steady-state van sildenafil is 105 l, wat wijst op verdeling over de weefsels. Na een eenmalige orale dosis van 100 mg bedraagt de gemiddelde maximale totale plasmaconcentratie van sildenafil ongeveer 440 ng/mL (variatiecoëfficiënt 40%). Aangezien sildenafil (en zijn belangrijkste circulerende N-desmethyl-metabooliet) voor 96% aan plasma-eiwit gebonden wordt, resulteert dit in een gemiddelde maximale plasmaconcentratie van vrij sildenafil van 18 ng/mL (38 nM). De eiwitbinding is onafhankelijk van de totale concentraties van het geneesmiddel.

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

### Biotransformatie

Sildenafil wordt voornamelijk geklaard door de hepatische microsomale iso-enzymen CYP3A4 (hoofdroute) en CYP2C9 (nevenroute). De belangrijkste circulerende metabooliet ontstaat door N-demethylering van sildenafil.

Deze metabooliet heeft een fosfodiësterase-selectiviteitsprofiel dat vergelijkbaar is met sildenafil en een *in vitro* werkzaamheid voor PDE5 van ongeveer 50% van die van de moederstof. De plasmaconcentraties van deze metabooliet zijn ongeveer 40% van de plasmaconcentraties van sildenafil. De N-desmethyl-metabooliet wordt verder gemetaboliseerd met een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 4 uur.

### Eliminatie

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

### Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

#### *Ouderen*

Gezonde oudere vrijwilligers (65 jaar en ouder) hadden een verminderde klaring van sildenafil, wat leidde tot ongeveer 90% hogere plasmaconcentraties van sildenafil en de actieve N-desmethyl-metabooliet dan de concentraties die bij jongere vrijwilligers (18-45 jaar) werden gezien. Vanwege leeftijdsgebonden verschillen in plasma-eiwitbinding was de corresponderende stijging in de plasmaconcentratie van vrij sildenafil ongeveer 40%.

#### *Nierinsufficiëntie*

Bij vrijwilligers met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring = 30-80 mL/min) was de farmacokinetiek van sildenafil niet veranderd na toediening van een enkele orale dosis van 50 mg. De gemiddelde AUC en  $C_{max}$  van de N-desmethyl-metabooliet namen respectievelijk toe tot 126% en tot 73%, vergeleken met qua leeftijd overeenkomstige vrijwilligers zonder nierinsufficiëntie. Als gevolg van de grote interindividuele variabiliteit waren deze verschillen echter statistisch niet significant. Bij vrijwilligers met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 mL/min) was de klaring van sildenafil verminderd, wat leidde tot een gemiddelde toename van de AUC en de  $C_{max}$  met respectievelijk 100% en 88% vergeleken met qua leeftijd overeenkomstige vrijwilligers zonder nierinsufficiëntie. Bovendien waren de AUC en de  $C_{max}$  van de N-desmethyl-metabooliet ook significant toegenomen met respectievelijk 200 % en 79 %.

#### *Leverinsufficiëntie*

Bij vrijwilligers met lichte tot matige levercirrose (Child-Pugh A en B) was de klaring van sildenafil verminderd, wat leidde tot een toename van de AUC (84%) en de  $C_{max}$  (47%) vergeleken met qua leeftijd overeenkomstige vrijwilligers zonder leverinsufficiëntie. De farmacokinetiek van sildenafil is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

### **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 en reproductietoxiciteit en ontwikkeling.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Kaliumpolacriline  
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
Lactosemonohydraat



Povidon K-30  
Aspartaam (E951)  
Natriumcroscarmellose  
Pepermuntsmaakstof  
Magnesiumstearaat  
Kaliumhydroxide (voor pH-aanpassing) of  
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.  
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

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

Transparante PVC/PCTFE-aluminium blisterverpakkingen.  
Verpakkingen van:  
25 mg: 2, 4, 8, 12 kauwtabletten  
50 mg: 2, 4, 8, 12, 24, 32, 36, 48 kauwtabletten  
100 mg: 2, 4, 8, 12, 24, 28 kauwtabletten

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

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Pharma Belgium N.V.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

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

25 mg: BE426377  
50 mg: BE426386  
100 mg: BE426395

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28/08/2012  
Datum van verlenging: 16/03/2017

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

08/2022  
Datum van goedkeuring: 08/2022.