

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sildenafil Viatris 25 mg filmomhulde tabletten  
Sildenafil Viatris 50 mg filmomhulde tabletten  
Sildenafil Viatris 100 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 25 mg sildenafil als sildenafilcitraat  
Elke tablet bevat 50 mg sildenafil als sildenafilcitraat  
Elke tablet bevat 100 mg sildenafil als sildenafilcitraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Blaauwe, filmomhulde, ronde, biconvexe tabletten bedrukt met 'M' aan één kant en 'SL' boven '25' aan de andere kant.

Blaauwe, filmomhulde, ronde, biconvexe tabletten bedrukt met 'M' aan één kant en 'SL' boven '50' aan de andere kant.

Blaauwe, filmomhulde, ronde, biconvexe tabletten bedrukt met 'M' aan één kant en 'SL' boven '100' aan de andere kant.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Sildenafil Viatris is geïndiceerd bij volwassen mannen met erectiestoornissen, zijnde het onvermogen om een erectie van de penis te krijgen of vol te houden die voldoende is voor bevredigende seksuele prestaties.

Sildenafil Viatris kan alleen werken als er seksuele prikkeling is.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### *Gebruik bij volwassenen*

De aanbevolen dosering is 50 mg in te nemen ongeveer een uur voor de seksuele activiteit. Afhankelijk van de doeltreffendheid en de tolerantie kan de dosis worden verhoogd tot 100 mg of worden verlaagd tot 25 mg. De maximale aanbevolen dosering is 100 mg. De maximale aanbevolen toedieningsfrequentie is eenmaal per dag.

#### Speciale populaties

##### *Oudere patiënten*

Een aanpassing van de dosering is niet vereist bij oudere patiënten (≥ 65 jaar).

#### *Nierinsufficiëntie*

De aanbevelingen voor de dosering die worden beschreven in “Gebruik bij volwassenen”, gelden ook voor patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring = 30 - 80 ml/min).

Omdat de klaring van sildenafil lager is bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min), moet een dosering van 25 mg worden overwogen. Afhankelijk van de doeltreffendheid en de tolerantie kan de dosering in stappen worden verhoogd tot 50 mg en tot 100 mg indien nodig.

#### *Leverinsufficiëntie*

Omdat de klaring van sildenafil lager is bij patiënten met leverinsufficiëntie (bv. cirrose), moet een dosering van 25 mg worden overwogen. Afhankelijk van de doeltreffendheid en de tolerantie kan de dosering in stappen worden verhoogd tot 50 mg en tot 100 mg indien nodig.

#### *Pediatrische patiënten*

Sildenafil Viatris is niet geïndiceerd bij personen jonger dan 18 jaar.

#### *Gebruik bij patiënten die andere geneesmiddelen innemen*

Met uitzondering van ritonavir, waarvoor gelijktijdige toediening met sildenafil niet wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4), moet een startdosering van 25 mg worden overwogen bij patiënten die een gelijktijdige behandeling krijgen met CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.5).

Om de kans op ontwikkeling van posturale hypotensie te verkleinen bij patiënten die behandeld worden met een alfablokker, moeten de patiënten gestabiliseerd zijn onder behandeling met alfablokkers voordat de behandeling met sildenafil wordt gestart. Bovendien moet worden overwogen om sildenafil te starten in een dosering van 25 mg (zie rubriek 4.4 en 4.5).

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Als Sildenafil Viatris wordt ingenomen met voedsel, kan het langer duren voor het begint te werken in vergelijking met inname in nuchtere toestand (zie rubriek 5.2).

### **4.3 Contra-indicaties**

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

In overeenstemming met zijn bekende effecten op het stikstofoxide/cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP) mechanisme (zie rubriek 5.1) is aangetoond dat sildenafil de hypotensieve effecten van nitraten versterkt. Gelijktijdige toediening van sildenafil en stikstofoxidedonoren (zoals amylnitriet) of nitraten in eender welke vorm is dan ook gecontra-indiceerd.

Gelijktijdige toediening van PDE5-remmers zoals sildenafil en geneesmiddelen die het guanylaatcyclase stimuleren, zoals riociguat, is gecontra-indiceerd omdat dat zou kunnen leiden tot een symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.5).

Geneesmiddelen voor de behandeling van erectiestoornissen, zoals sildenafil, mogen niet worden gebruikt door mannen bij wie seksuele activiteit niet aan te raden is (bv. patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen zoals instabiele angina of ernstig hartfalen).

Sildenafil Viatris is gecontra-indiceerd bij patiënten die het gezichtsvermogen in één oog hebben verloren door een niet-arteriële anterieure ischemische opticusneuropathie (NAION), ongeacht of die episode al dan niet samenhangt met een vroegere toediening van PDE 5-remmers (zie rubriek 4.4).

De veiligheid van sildenafil is niet onderzocht in de volgende subgroepen van patiënten en het gebruik ervan is dan ook gecontra-indiceerd: ernstige leverinsufficiëntie, hypotensie (bloeddruk < 90/50 mmHg), recente geschiedenis van beroerte of myocardinfarct en bekende hereditaire degeneratieve aandoeningen van het netvlies zoals retinitis pigmentosa (een minderheid van die patiënten vertoont genetische afwijkingen van retinale fosfodiësterasen).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Er moeten een medische anamnese en een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd om erectiestoornissen te diagnosticeren en om mogelijke onderliggende oorzaken op te sporen voordat een farmacologische behandeling wordt overwogen.

##### Cardiovasculaire risicofactoren

Voor een behandeling voor erectiestoornissen wordt voorgeschreven moeten de artsen de cardiovasculaire toestand van hun patiënten in beschouwing nemen, omdat er een zeker cardiaal risico verbonden is aan seksuele activiteit. Sildenafil heeft vaatverwijdende eigenschappen die resulteren in een lichte en voorbijgaande daling van de bloeddruk (zie rubriek 5.1). Voordat sildenafil wordt voorgeschreven, moeten de artsen zorgvuldig nagaan of dergelijke vaatverwijdende effecten een ongunstige invloed zouden kunnen hebben op hun patiënten met bepaalde onderliggende aandoeningen, vooral in combinatie met seksuele activiteit. Patiënten met een hogere gevoeligheid voor vasodilatoren zijn patiënten met een obstructie van het uitstroomkanaal van het linkerventrikel (bv. aortastenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie) en patiënten met het zeldzame syndroom van multipole systeematrofie, dat zich uit in een sterk gestoorde autonome controle van de bloeddruk.

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

In de postmarketingfase zijn ernstige cardiovasculaire stoornissen, zoals myocardinfarct, instabiele angina, plotse cardiale dood, ventriculaire ritmestoornissen, cerebrovasculaire bloeding, transiënte ischemische aanval, hypertensie en hypotensie gerapporteerd tijdens het gebruik van sildenafil. De meeste, maar niet alle, patiënten hadden vooraf bestaande cardiovasculaire risicofactoren. Veel stoornissen zijn opgetreden tijdens of kort na seksuele betrekkingen en enkele zijn opgetreden kort na het gebruik van sildenafil zonder seksuele activiteit. Het is niet mogelijk uit te maken of die stoornissen direct gerelateerd waren aan deze of aan andere factoren.

##### Priapisme

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van geneesmiddelen voor de behandeling van erectiestoornissen, waaronder sildenafil, bij patiënten met een anatomische misvorming van de penis (zoals angulatie, fibrose van de corpora cavernosa of de ziekte van Peyronie) of bij patiënten met een aandoening die predisponeert tot priapisme (zoals sikkelcelanemie, multipole myeloom of leukemie).

In de postmarketingervaring zijn langdurige erecties en priapisme gemeld met sildenafil. Indien een erectie langer dan 4 uur aanhoudt, moet de patiënt onmiddellijk medische hulp inroepen. Als priapisme niet onmiddellijk wordt behandeld, kan het tot beschadiging van peniel weefsel en permanent potentieverlies leiden.

#### Gelijktijdig gebruik met andere PDE5 inhibitoren of andere behandelingen voor erectiestoornissen

De veiligheid en de doeltreffendheid van combinaties van sildenafil en andere PDE5-remmers, of andere behandelingen voor pulmonale arteriële hypertensie (PAH) die sildenafil bevatten, of andere behandelingen voor erectiestoornissen zijn niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van dergelijke combinaties niet aanbevolen.

#### Effecten op het gezichtsvermogen

Gevallen van visusstoornissen zijn spontaan gerapporteerd in samenhang met de inname van sildenafil en andere PDE 5-remmers (zie rubriek 4.8). Gevallen van niet-arteriële anterieure ischemische opticusneuropathie, een zeldzame aandoening, zijn spontaan gerapporteerd en in een observationele studie in samenhang met de inname van sildenafil en andere PDE 5-remmers (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten de raad krijgen om in geval van elke plotselinge visusstoornis de inname van Sildenafil Viatrix stop te zetten en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3).

#### Concomiterend gebruik met ritonavir

Gelijktijdige toediening van sildenafil en ritonavir is niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Concomiterend gebruik met alfablokkers

Voorzichtigheid is geboden als sildenafil wordt toegediend aan patiënten die een alfablokker innemen, omdat gelijktijdige toediening in enkele gevallen kan leiden tot symptomatische hypotensie bij gevoelige personen (zie rubriek 4.5). Dat zal zich vooral voordoen binnen 4 uur na toediening van sildenafil. Om de kans op ontwikkeling van posturale hypotensie te verkleinen, moeten de patiënten hemodynamisch stabiel zijn onder behandeling met alfablokkers voordat de behandeling met sildenafil wordt gestart. Een startdosis van 25 mg sildenafil moet worden overwogen (zie rubriek 4.2). Bovendien moeten artsen de patiënten zeggen wat ze moeten doen in geval van symptomen van posturale hypotensie.

#### Effect op bloedingen

In studies op humane plaatjes is aangetoond dat sildenafil het aggregatieremmende effect van natriumnitroprusside in vitro versterkt. Er is geen informatie over de veiligheid bij toediening van sildenafil aan patiënten met bloedingsstoornissen of een actief peptisch ulcus. Daarom mag sildenafil aan die patiënten alleen worden toegediend na een zorgvuldige evaluatie van de voordelen en de risico's.

#### Vrouwen

Sildenafil Viatrix is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

#### Excipiënten met gekend effect

##### *Natrium*

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

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

### **Effecten van andere geneesmiddelen op sildenafil**

#### *In-vitro studies*

Het metabolisme van sildenafil wordt vooral gemedieerd door cytochroom P450 (CYP)-isovormen-3A4 (belangrijkste route) en 2C9 (minder belangrijke route). Daarom kunnen remmers van die iso-enzymen de klaring van sildenafil verlagen en kunnen inductoren van deze iso-enzymen de klaring van sildenafil verhogen.

*In-vivo studies*

Bij populatiefarmacokinetische analyse van de gegevens van klinische studies is een daling van de klaring van sildenafil waargenomen bij gelijktijdige toediening met CYP3A4-remmers (zoals ketoconazol, erythromycine en cimetidine). Hoewel bij die patiënten geen hogere incidentie van bijwerkingen werd waargenomen bij gelijktijdige toediening van sildenafil en CYP3A4-remmers, moet een startdosis van 25 mg worden overwogen.

Gelijktijdige toediening van de hiv-proteaseremmer ritonavir, een zeer krachtige P450-remmer, in evenwichtstoestand (500 mg tweemaal daags) en sildenafil (een enkele dosis van 100 mg) resulteerde in een stijging van de  $C_{max}$  van sildenafil met 300% (x 4) en een stijging van de plasma-AUC van sildenafil met 1.000% (x 11). Na 24 uur waren de plasmaconcentraties van sildenafil nog ongeveer 200 ng/ml tegen ongeveer 5 ng/ml bij toediening van sildenafil alleen. Dat strookt met de sterke effecten van ritonavir op een brede waaier van P450-substraten. Sildenafil had geen effect op de farmacokinetiek van ritonavir. Vanwege deze farmacokinetische resultaten wordt gelijktijdige toediening van sildenafil en ritonavir niet aanbevolen (zie rubriek 4.4) en de maximumdosis van sildenafil mag geenszins hoger zijn dan 25 mg in 48 uur.

Gelijktijdige toediening van de hiv-proteaseremmer saquinavir, een CYP3A4-remmer, in evenwichtstoestand (1.200 mg driemaal daags) en sildenafil (een enkele dosis van 100 mg) resulteerde in een stijging van de  $C_{max}$  van sildenafil met 140% en een stijging van de AUC van sildenafil met 210%. Sildenafil had geen effect op de farmacokinetiek van saquinavir (zie rubriek 4.2). Sterkere CYP3A4-remmers, zoals ketoconazol en itraconazol, zullen allicht sterkere effecten hebben.

Bij toediening van één dosis van 100 mg sildenafil samen met erythromycine, een matige CYP3A4-remmer, in evenwichtstoestand (500 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen) nam de systemische blootstelling (AUC) aan sildenafil toe met 182%. Bij normale, gezonde mannelijke vrijwilligers waren er geen aanwijzingen van een effect van azithromycine (500 mg per dag gedurende 3 dagen) op de AUC, de  $C_{max}$ , de  $t_{max}$ , de eliminatiesnelheidsconstante of de daaropvolgende halfwaardetijd van sildenafil of zijn belangrijkste circulerende metaboliet. Cimetidine (800 mg), een cytochroom P450-remmer en een niet-specifieke CYP3A4-remmer, veroorzaakte een stijging van de plasmaconcentraties van sildenafil met 56% bij gelijktijdige toediening van sildenafil (50 mg) aan gezonde vrijwilligers.

Grapefruitsap is een zwakke remmer van het CYP3A4-darmwandmetabolisme en kan leiden tot een lichte stijging van de plasmaconcentraties van sildenafil.

Eenmalige doses van een antacidum (magnesiumhydroxide/aluminiumhydroxide) hadden geen invloed op de biologische beschikbaarheid van sildenafil.

Hoewel er geen specifieke interactiestudies zijn uitgevoerd met alle geneesmiddelen, bleek gelijktijdige behandeling bij populatiefarmacokinetische analyse geen effect te hebben op de farmacokinetiek van sildenafil bij groepering als CYP2C9-remmers (zoals tolbutamide, warfarine en fenytoïne), CYP2D6-remmers (zoals selectieve serotonineheropnameremmers en tricyclische antidepressiva), thiaziden en verwante diuretica, lis- en kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, calciumantagonisten, bèta-adrenoreceptorantagonisten en inductoren van het CYP450-metabolisme (zoals rifampicine en barbituraten). In een studie met gezonde mannelijke vrijwilligers resulteerde gelijktijdige toediening van de endotheline-antagonist bosentan (een inductor van CYP3A4 [matig], CYP2C9 en mogelijk van CYP2C19) in evenwichtstoestand (125 mg tweemaal per dag) en sildenafil in evenwichtstoestand (80 mg driemaal per dag) in een daling van 62,6% en 55,4% van respectievelijk de AUC en de  $C_{max}$  van sildenafil. Daarom zal concomiterende toediening van krachtige CYP3A4-

inductoren, zoals rifampicine, naar verwachting grotere dalingen van de plasmaconcentraties van sildenafil veroorzaken.

Nicorandil is een hybride van een kaliumkanaal-activerend middel en een nitraat. Door de nitraatcomponent zou het ernstige interacties met sildenafil kunnen veroorzaken.

#### Effecten 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 ( $IC_{50} > 150 \mu M$ ). Door de piekplasmaconcentraties van sildenafil van ongeveer  $1 \mu M$  na toediening van de aanbevolen doseringen is het onwaarschijnlijk dat Sildenafil Viatrix de klaring van substraten van deze iso-enzymen zal veranderen.

Er zijn geen gegevens over de interactie van sildenafil en specifieke fosfodiësteraseremmers zoals theofylline en dipyridamol.

##### *In-vivo studies*

In overeenstemming met zijn bekende effecten op het stikstofoxide/cGMP mechanisme (zie rubriek 5.1) is aangetoond dat sildenafil de hypotensieve effecten van nitraten versterkt, en gelijktijdige toediening van sildenafil met stikstofoxidedonoren of nitraten in eender welke vorm is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Riociguat: Preklinisch veiligheidsonderzoek wijst op een additief systemisch bloeddrukverlagend effect als PDE5-remmers worden gecombineerd met riociguat. In klinische studies is aangetoond dat riociguat de hypotensieve effecten van PDE5-remmers versterkt. Er waren geen aanwijzingen dat de combinatie een gunstig klinisch effect had in de onderzochte populatie. Concomiterend gebruik van riociguat en PDE5-remmers zoals sildenafil is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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.

Gelijktijdige toediening van sildenafil aan patiënten die behandeld worden met alfablokkers, kan bij enkele gevoelige individuen leiden tot symptomatische hypotensie. Dit zal zich vooral voordoen binnen 4 uur na toediening van sildenafil (zie rubrieken 4.2 en 4.4). In drie specifieke studies naar medicamenteuze interacties werden de alfablokker doxazosine (4 mg en 8 mg) en sildenafil (25 mg, 50 mg of 100 mg) tegelijkertijd toegediend bij patiënten met benigne prostaathyperplasie (BPH) die gestabiliseerd waren onder een behandeling met doxazosine. In deze studiepopulaties werd een gemiddelde extra daling waargenomen van de bloeddruk in liggende houding met respectievelijk 7/7 mmHg, 9/5 mmHg en 8/4 mmHg en van de bloeddruk in staande houding met 6/6 mmHg, 11/4 mmHg en 4/5 mmHg. Bij gelijktijdige toediening van sildenafil en doxazosine aan patiënten die gestabiliseerd waren onder een behandeling met doxazosine, waren er niet-frequente rapporten van patiënten die symptomatische posturale hypotensie vertoonden. Die rapporten vermeldden duizeligheid en ijlhoofdigheid, maar geen syncope.

Er werden geen significante interacties waargenomen als sildenafil (50 mg) werd toegediend tegelijk 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 de hypotensieve effecten van alcohol niet bij gezonde vrijwilligers met een gemiddelde maximale bloed alcoholspiegel van 80 mg/dl.

Bij samenvoeging van de volgende klassen van antihypertensiva: diuretica, bètablokkers, ACE-remmers, angiotensine II-antagonisten, antihypertensieve geneesmiddelen (vasodilatoren en centraal werkende antihypertensiva), blokkers van adrenerge neuronen, calciumantagonisten en alfa-adrenoreceptorblokkers, werd geen verschil in het profiel van bijwerkingen vastgesteld tussen patiënten die sildenafil innamen en patiënten die de placebo kregen. In een specifieke interactiestudie waarin sildenafil (100 mg) werd toegediend tegelijk met amlodipine bij hypertensieve patiënten, was er een verdere daling van de systolische bloeddruk in liggende houding met 8 mmHg. De overeenstemmende extra daling van de diastolische bloeddruk in liggende houding was 7 mmHg. Die extra daling van de bloeddruk was van dezelfde grootte als de daling die werd gezien bij toediening van alleen sildenafil aan gezonde vrijwilligers (zie rubriek 5.1).

Sildenafil (100 mg) had geen invloed op de farmacokinetiek in evenwichtstoestand van de hiv-proteaseremmers saquinavir en ritonavir, beide CYP3A4-substraten.

Bij gezonde mannelijke vrijwilligers resulteerde sildenafil in evenwichtstoestand (80 mg driemaal per dag) in een stijging van 49,8% van de AUC van bosentan en een stijging van 42% van de  $C_{max}$  van bosentan (125 mg tweemaal per dag).

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

Sildenafil Viatris is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

Er zijn geen toereikende en goed gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Er zijn geen relevante bijwerkingen waargenomen in reproductiestudies bij ratten en konijnen na orale toediening van sildenafil.

Toediening van een enkele orale dosis van 100 mg sildenafil bij gezonde vrijwilligers had geen effect op de motiliteit of de morfologie van de zaadcellen (zie rubriek 5.1).

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

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

Omdat er duizeligheid en visusstoornissen zijn gerapporteerd in klinische studies met sildenafil, moeten de patiënten weten hoe ze reageren op Sildenafil Viatris voordat ze gaan rijden of machines bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van sildenafil is gebaseerd op 9.570 patiënten in 74 dubbelblinde placebogecontroleerde klinische studies. De bijwerkingen die in klinische studies het vaakst werden gerapporteerd bij de met sildenafil behandelde patiënten, waren hoofdpijn, flushing, dyspepsie, neusstuwung, duizeligheid, nausea, warmteopwelling, visusstoornis, cyanopsie en wazig zicht.

Bijwerkingen die werden waargenomen tijdens de post-marketing fase, werden verzameld gedurende een geraamde periode >10 jaar. Omdat niet alle bijwerkingen

worden gerapporteerd aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en in de veiligheidsgegevensbank worden opgenomen, kan de frequentie van die reacties niet op betrouwbare wijze worden bepaald.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

In de onderstaande tabel worden alle medisch belangrijke bijwerkingen die in klinische studies zijn opgetreden met een hogere incidentie dan in de placebogroep, opgesomd volgens 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 elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

**Tabel 1: Medisch belangrijke bijwerkingen die in gecontroleerde klinische studies werden gerapporteerd met een hogere incidentie dan in de placebogroep, en medisch belangrijke bijwerkingen die werden gerapporteerd in de post-marketing bewaking.**

MedDRA systeem/ orgaanklasse	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 $< 1/1.000$ )
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>			Rinitis	
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>			Overgevoelighedsreacties	
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn	Duizeligheid	Slaperigheid, hypesthesie	Cerebrovasculair accident, transiënte ischemische aanval, stuipen*, recidief van stuipen*, syncope
<b>Oogaandoeningen</b>		Vervormingen van het kleurenzicht*, gezichtsstoornissen, wazig zicht	Stoornissen van de traansecretie***, oogpijn, fotofobie, fotopsie, oculaire hyperemie, visuele helderheid, conjunctivitis	Niet-arteriële anterieure ischemische opticusneuropathie (NAION)*, occlusie van retinale bloedvaten*, retinale bloeding, arteriosclerotische retinopathie, retinadefect, glaucoom, gezichtsvelddefect, diplopie, verminderde gezichtsscherpte, myopie, asthenopie, glasvochtfloaters, irisdefect, mydriase, stralenkrans zien, oedeem van het oog, zwelling van het oog, oogdefect, conjunctivale hyperemie, oogirritatie, abnormaal gevoel in het oog, oedeem van het ooglid, verkleuring van de sclera
<b>Evenwichtsorganen ooraandoeningen</b>			Vertigo, tinnitus	Doofheid

MedDRA systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)	Zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000)
<b>ningen</b>				
<b>Hartaandoeningen</b>			Tachycardie, hartkloppinge n,	Plotse cardiale dood*, myocardinfarct, ventriculaire ritmestoornissen, atriumfibrilleren, instabiele angina
<b>Bloedvataan- doeningen</b>		Flushing, warmteopwel ling	Hypertensie, hypotensie	
<b>Ademhalings-stelsel- , borstkas- en mediastinum- aandoeningen</b>		Neusstuwing	Epistaxis, sinusstuwing	Vernauwde keel, oedeem van de neus, droge neus
<b>Maag-darm- stelselaandoeningen</b>		Nausea, dyspepsie	Gastro- oesofageale refluxziekte, braken, pijn in de bovenbuik, droge mond	Hypesthesie van de mond
<b>Huid- en onderhuidaan- doeningen</b>			Huiduitslag	Stevens-johnsonsyndroom (SJS)*, toxische epidermale necrolyse (TEN)*
<b>Skeletspier-stelsel- en bindweefsel- aandoeningen</b>			Spierpijn, pijn in de ledematen	
<b>Nier- en urine-wegaandoening en</b>			Hematurie	
<b>Voortplan- tingsstelsel- en borstaandoeningen</b>				Bloeding in de penis, priapisme*, hematospermie, langdurige erectie
<b>Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen</b>			Pijn in de borstkas, vermoeidheid , warm gevoel	Prikkelbaarheid
<b>Onderzoeken</b>			Verhoogde hartslag	

\*Alleen gemeld tijdens de postmarketingbewaking.

\*\*Vervormingen van het kleurenzicht: chloropsie, chromatopsie, cyanopsie, erythroopsie en xanthopsie.

\*\*\*Stoornissen van de transecretie: droog oog, transecretiestoornis en verhoogde transecretie.

#### 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:

België

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

### Symptomen

In studies waarin vrijwilligers een eenmalige dosis kregen gaande tot 800 mg, waren de bijwerkingen dezelfde als met lagere doses, maar de incidentie en de ernst namen toe. Doses van 200 mg resulteerden niet in een hogere doeltreffendheid, maar de incidentie van bijwerkingen (hoofdpijn, flushing, duizeligheid, dyspepsie, neusstuwing, gezichtsstoornissen) was hoger.

### Behandeling

In geval van overdosering moeten indien nodig de standaard ondersteunende maatregelen worden genomen. Het wordt niet verwacht dat hemodialyse de klaring zal versnellen, omdat sildenafil sterk gebonden is aan plasmaproteïnen en niet in de urine wordt geëlimineerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: urologica, geneesmiddelen gebruikt bij erectiestoornissen. ATC-code: G04B E03.

### Werkingsmechanisme

Sildenafil is een orale behandeling voor erectiestoornissen. In een natuurlijke situatie, dus met seksuele prikkeling, herstelt het de verminderde erectiele functie door de bloedstroom naar de penis te verhogen.

Het fysiologische mechanisme dat verantwoordelijk is voor erectie van de penis omvat de afgifte van stikstofoxide (NO) in het corpus cavernosum tijdens de seksuele prikkeling. Het stikstofoxide activeert dan het enzym guanylaatcyclase, dat resulteert in hogere spiegels van cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP), en dat leidt dan weer tot relaxatie van de gladde spieren van het corpus cavernosum waardoor het bloed kan instromen.

Sildenafil is een krachtige en selectieve cGMP-specifieke type 5-fosfodiësteraseremmer (PDE 5) in het corpus cavernosum, waar PDE 5 verantwoordelijk is voor de afbraak van cGMP. Sildenafil heeft een perifeer werkingsmechanisme. Sildenafil heeft geen direct relaxerend effect op het geïsoleerd humaan corpus cavernosum, maar verhoogt het relaxerende effect van NO op dit weefsel sterk. Als het NO/cGMP mechanisme wordt geactiveerd, zoals bij seksuele prikkeling, resulteert remming van PDE 5 door sildenafil in hogere spiegels van cGMP in het corpus cavernosum. Daarom is seksuele prikkeling vereist opdat sildenafil zijn gewenste gunstige farmacologische effecten zou kunnen uitoefenen.

### Farmacodynamische effecten

In *in-vitro* studies is aangetoond dat sildenafil selectief is voor PDE 5, dat een rol speelt bij het erectieproces. Sildenafil heeft een sterker effect op PDE 5 dan op andere bekende fosfodiësterasen. De selectiviteit voor PDE 5 is 10-maal hoger dan voor PDE 6, dat een rol speelt bij de fototransductie in het netvlies. Bij toediening van de maximale aanbevolen doses is de selectiviteit 80-maal hoger dan voor PDE 1 en meer

dan 700-maal hoger dan voor PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 en 11. De selectiviteit van sildenafil voor PDE 5 is meer dan 4.000-maal hoger dan voor PDE 3, de cAMP-specifieke fosfodiësterase-isovorm die een rol speelt bij het controleren van de cardiale contractiliteit.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Twee klinische studies werden specifiek ontworpen om het tijdsvenster na toediening te evalueren waarin sildenafil een erectie kan geven in respons op seksuele prikkeling. In een studie waarin een plethysmografie van de penis (RigiScan) werd uitgevoerd bij nuchtere patiënten, bedroeg de mediane tijd tot het opkomen van een erectie bij de patiënten bij wie een erectie van 60% stijfheid werd verkregen (voldoende voor seksuele betrekkingen) 25 minuten (spreiding 12-37 minuten) met sildenafil. In een aparte RigiScan-studie kon sildenafil nog een erectie teweegbrengen in respons op seksuele prikkeling 4-5 uur na inname.

Sildenafil veroorzaakt een lichte, voorbijgaande daling van de bloeddruk, die zich meestal niet uit in klinische effecten. De gemiddelde maximale daling van de systolische bloeddruk in liggende houding na inname van 100 mg sildenafil was 8,4 mmHg. De overeenstemmende daling van de diastolische bloeddruk in liggende houding was 5,5 mmHg. Deze dalingen van de bloeddruk zijn consistent met het vaatverwijdende effect van sildenafil, waarschijnlijk door verhoogde cGMP-spiegels in het gladde spierweefsel van de bloedvaten. Eenmalige toediening van orale doses sildenafil gaande tot 100 mg aan gezonde vrijwilligers had geen klinisch relevante effecten op het ecg.

In een studie naar de hemodynamische effecten van één orale dosis van 100 mg sildenafil bij 14 patiënten met ernstig coronair lijden (CL) (> 70% stenose van minstens één kransslagader) daalde de gemiddelde systolische bloeddruk in rust met 7% en de diastolische met 6% in vergelijking met de beginwaarde. De gemiddelde systolische bloeddruk in de longslagader daalde met 9%. Sildenafil had geen effect op het hartdebiet en verstoort de bloedstroom door vernauwde kransslagaders niet.

Een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie waarin een inspanningsproef werd uitgevoerd bij 144 patiënten met erectiestoornissen en chronische stabiele angina pectoris die regelmatig antianginosa innamen (met uitzondering van nitraten), toonde geen klinisch relevante verschillen in de tijd tot optreden van een beperkende angina pectoris tussen sildenafil en de placebo.

Bij sommige proefpersonen werden lichte, voorbijgaande verschillen in het onderscheiden van kleuren (blauw/groen) waargenomen met de Farnsworth-Munsell 100 hue test 1 uur na inname van een dosis van 100 mg; 2 uur na inname konden geen effecten worden waargenomen. Vermoed wordt dat die verandering van kleurendiscriminatie toe te schrijven is aan remming van het PDE 6, dat een rol speelt bij de fototransductiecascade in het netvlies. Sildenafil heeft geen effect op de gezichtsscherpte of de contrastgevoeligheid. In een kleine, placebogecontroleerde studie van patiënten met aangetoonde beginnende leeftijdsgebonden maculadegeneratie (n=9) veroorzaakte sildenafil (eenmalige dosis, 100 mg) geen significante veranderingen bij de uitgevoerde gezichtstests (gezichtsscherpte, amslerkaart, onderscheiden van kleuren gesimuleerd door verkeerslicht, Humphrey perimeter en fotostress).

Eenmalige orale toediening van 100 mg sildenafil had geen effect op de beweeglijkheid of de vorm van het sperma bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 4.6).

#### Verdere informatie van klinische studies

In klinische studies werd sildenafil toegediend aan meer dan 8.000 patiënten 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%) en radicale prostatectomie (3,3%). De volgende groepen waren niet goed vertegenwoordigd of werden in de klinische studies uitgesloten: patiënten die een bekkenoperatie hadden ondergaan, patiënten in de fase na radiotherapie, patiënten met ernstige nier- of leverinsufficiëntie en patiënten met bepaalde cardiovasculaire aandoeningen (zie rubriek 4.3).

In studies met vaste doses was het aantal patiënten dat een verbetering van de erecties onder behandeling rapporteerde 62% (25 mg), 74% (50 mg) en 82% (100 mg) vergeleken met 25% met de placebo. In gecontroleerde klinische studies was het aantal patiënten dat de behandeling stopzette laag met sildenafil en vergelijkbaar met dat in de placebogroep.

Over alle studies genomen, was het percentage patiënten dat een verbetering rapporteerde onder sildenafil als volgt: psychogene erectiestoornissen (84%), gemengde erectiestoornissen (77%), organische erectiestoornissen (68%), ouderen (67%), diabetes mellitus (59%), ischemische hartziekte (69%), hypertensie (68%), TURP (61%), radicale prostatectomie (43%), ruggenmergletsel (83%) en depressie (75%). De veiligheid en de doeltreffendheid van sildenafil bleven gehandhaafd in langetermijnstudies.

#### 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 voor de behandeling van erectiestoornissen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Sildenafil wordt snel geabsorbeerd. De maximale waargenomen plasmaconcentraties worden bereikt 30 tot 120 minuten (mediaan 60 minuten) na orale inname in nuchtere toestand. De gemiddelde absolute orale biologische beschikbaarheid is 41% (spreiding 25-63%). Na orale inname van sildenafil stijgen de AUC en de  $C_{max}$  evenredig met de dosis binnen het aanbevolen doseringsbereik (25-100 mg).

Als sildenafil wordt ingenomen met voedsel, vermindert de snelheid van absorptie, met een gemiddelde toename van de  $t_{max}$  met 60 minuten en een gemiddelde daling van de  $C_{max}$  met 29%.

### Distributie

Het gemiddelde distributievolume van sildenafil in evenwichtstoestand ( $V_d$ ) is 105 l, wat wijst op de verdeling over de weefsels. Na één orale dosis van 100 mg bedraagt de gemiddelde maximale totale plasmaconcentratie van sildenafil ongeveer 440 ng/ml (CV 40%). Omdat sildenafil (en zijn belangrijkste circulerende N-demethylmetaboliet) voor 96% gebonden is aan plasmaproteïnen, resulteert dat in een gemiddelde maximale vrije plasmaconcentratie van sildenafil van 18 ng/ml (38 nM). De eiwitbinding hangt niet af van de totale concentratie van het geneesmiddel.

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

### Biotransformatie

Sildenafil wordt vooral geklaard door de hepatische microsomale iso-enzymen CYP3A4 (hoofdroute) en CYP2C9 (nevenroute). De belangrijkste circulerende metaboliet wordt

gevormd door N-demethylering van sildenafil. Die metaboliet heeft een fosfodiësterase-selectiviteitsprofiel dat vergelijkbaar is met dat van sildenafil en zijn *in-vitro* potentie voor PDE 5 is ongeveer 50% van die van het moedermolecuul. De plasmaconcentraties van deze metaboliet bedragen ongeveer 40% van die van sildenafil. De N-demethyl-metaboliet wordt verder gemetaboliseerd, met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 4 uur.

#### Eliminatie

De totale lichaamsklaring van sildenafil is 41 l/uur, met een resulterende eliminatiehalfwaardetijd van 3-5 uur. Na orale of intraveneuze toediening wordt sildenafil uitgescheiden in de vorm van metabolieten, vooral in de feces (ongeveer 80% van de toegediende orale dosis) en in mindere mate in de urine (ongeveer 13% van de toegediende orale dosis).

### **Farmacokinetiek in bijzondere patiëntengroepen**

#### Ouderen

Gezonde oudere vrijwilligers (65 jaar of ouder) vertoonden een lagere klaring van sildenafil, wat resulteerde in ongeveer 90% hogere plasmaconcentraties van sildenafil en de actieve N-demethylmetaboliet in vergelijking met wat werd gezien bij gezonde jonge vrijwilligers (18-45 jaar). Door leeftijdsgebonden verschillen in de plasma-eiwitbinding bedroeg de overeenstemmende stijging van de vrije plasmaconcentratie van sildenafil ongeveer 40%.

#### Nierinsufficiëntie

Bij vrijwilligers met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring = 30-80 ml/min) veranderde de farmacokinetiek van sildenafil niet na toediening van één orale dosis van 50 mg. De gemiddelde AUC en  $C_{max}$  van de N-demethylmetaboliet namen toe met respectievelijk tot 126% en tot 73% in vergelijking met vrijwilligers van dezelfde leeftijd zonder nierinsufficiëntie. Maar door de hoge variabiliteit tussen de proefpersonen waren die verschillen niet statistisch significant. Bij vrijwilligers met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) daalde de klaring van sildenafil, wat resulteerde in een gemiddelde toename van de AUC met 100% en van de  $C_{max}$  met 88% in vergelijking met vrijwilligers van dezelfde leeftijd zonder nierinsufficiëntie. Bovendien namen de AUC en de  $C_{max}$  van de N-demethylmetaboliet significant toe met respectievelijk 200% en 79%.

#### Leverinsufficiëntie

Bij vrijwilligers met lichte tot matige levercirrose (Child-Pugh A en B) daalde de klaring van sildenafil, wat resulteerde in een toename van de AUC (84%) en de  $C_{max}$  (47%) in vergelijking met vrijwilligers van dezelfde leeftijd zonder leverinsufficiëntie. De farmacokinetiek van sildenafil bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie is niet onderzocht.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Samenvatting van de productkenmerken

Microkristallijne cellulose  
Watervrij calciumwaterstoffosfaat  
Natriumcroscarmellose  
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose (E464)  
Titaniumdioxide (E171)  
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)  
Triacetine

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Sildenafil Viatris 25 mg filmomhulde tabletten:

Pvc/aluminiumfolie blisterverpakkingen in kartonnen dozen met 1, 2, 4, 8 of 12 tabletten.

Sildenafil Viatris 50 en 100 mg filmomhulde tabletten:

Pvc/aluminiumfolie blisterverpakkingen in kartonnen dozen met 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 of 48 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Viatris GX  
Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

België:

25 mg: BE383257 - 50 mg: BE383266 - 100 mg: BE383275

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10/01/2011

Samenvatting van de productkenmerken

Datum van laatste verlenging: 25/08/2017

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

03/2023

Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2023