

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sildenafil Sandoz 25 mg tabletten
Sildenafil Sandoz 50 mg tabletten
Sildenafil Sandoz 100 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Sildenafil Sandoz 25 mg tabletten

Elke tablet bevat 25 mg sildenafil (als citraat).

Sildenafil Sandoz 50 mg tabletten

Elke tablet bevat 50 mg sildenafil (als citraat).

Sildenafil Sandoz 100 mg tabletten

Elke tablet bevat 100 mg sildenafil (als citraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Sildenafil Sandoz 25 mg tablet is een lichtblauwe, ronde, licht gespikkelde tablet met een breukstreep aan één kant en de reliëfdruk "25" aan de andere kant.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

Sildenafil Sandoz 50 mg tablet is een lichtblauwe, ronde, licht gespikkelde tablet met een kruisbreukstreep aan één kant en de reliëfdruk "50" aan de andere kant.

De tablet kan in vier gelijke dosissen worden verdeeld.

Enkel inname van de hele tablet of concomitante inname van twee vierdes worden gedekt door de dosering.

Sildenafil Sandoz 100 mg tablet is een lichtblauwe, ronde, licht gespikkelde tablet met een kruisbreukstreep aan beide kanten en de reliëfdruk "100" aan één kant.

De tablet kan in vier gelijke dosissen worden gedeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Sildenafil kan maar 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 werkzaamheid en de tolerantie kan de dosis worden verhoogd tot 100 mg of verlaagd tot 25 mg. De maximale aanbevolen dosering is 100 mg. De maximale aanbevolen toedieningsfrequentie is eenmaal per dag. Als sildenafil wordt ingenomen met voedsel, kan het langer duren voor het begint te werken in vergelijking met inname in nuchtere toestand (zie rubriek 5.2).

Speciale populaties

Ouderen

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

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 werkzaamheid en de tolerantie kan de dosis stapsgewijze tot 50 mg en zo nodig tot 100 mg worden verhoogd.

Leverinsufficiëntie

Aangezien de klaring van sildenafil verminderd is bij patiënten met leverinsufficiëntie (bijv. cirrose), moet een dosis van 25 mg worden overwogen. Afhankelijk van de werkzaamheid en de tolerantie kan de dosis stapsgewijze tot 50 mg en zo nodig tot 100 mg worden verhoogd.

Pediatrische populatie

Sildenafil is niet geïndiceerd bij personen jonger dan 18 jaar.

Gebruik bij patiënten die andere geneesmiddelen innemen

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

Om de kans op ontwikkeling van posturale hypotensie te verkleinen bij patiënten die een behandeling met alfablokkers krijgen, moeten de patiënten gestabiliseerd zijn op een behandeling met alfablokkers voor 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

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 de stikstofoxide/cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP)-weg (zie rubriek 5.1) werd aangetoond dat sildenafil de hypotensieve effecten van nitraten potentieert. Gelijktijdige toediening van sildenafil en stikstofoxidedonoren (zoals amylnitriet) of nitraten in eender welke vorm is dan ook gecontra-indiceerd.

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

Geneesmiddelen voor de behandeling van erectiestoornissen, 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 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 PDE5-remmers (zie rubriek 4.4).

De veiligheid van sildenafil werd 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 CVA 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 het starten van een behandeling voor erectiestoornissen 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 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 versterkt het hypotensieve effect van nitraten (zie rubriek 4.3).

In de postmarketingfase werden ernstige cardiovasculaire evenementen, zoals myocardinfarct, instabiele angina, plotselinge cardiale dood, ventriculaire ritmestoornissen, cerebrovasculaire bloeding, transient ischaemic attack, hypertensie en hypotensie, gerapporteerd in de tijd geassocieerd met het gebruik van sildenafil. De meeste, maar niet alle, patiënten hadden voorafbestaande cardiovasculaire risicofactoren. Veel evenementen 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 evenementen direct gerelateerd waren aan die 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).

Uit postmarketingervaring 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.

Concomiterend gebruik met andere PDE5-remmers en 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 geneesmiddelen voor erectiestoornissen werden niet onderzocht. Daarom is het gebruik van dergelijke combinaties niet aanbevolen.

Effecten op het zicht

Er zijn spontaan gevallen van visuele defecten gerapporteerd in samenhang met inname van sildenafil en andere PDE5-remmers (zie rubriek 4.8). Er zijn gevallen van niet-arteritische anterieure ischemische optische neuropathie, een zeldzame aandoening, gerapporteerd in samenhang met inname van sildenafil en andere PDE5-remmers (zie rubriek 4.8), zowel spontaan als in een observationele studie. De patiënten moeten de raad krijgen om in geval van plotseling visueel defect de inname van sildenafil 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 kan leiden tot symptomatische hypotensie bij enkele 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 voor 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 bloeding

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.

Vrouw

Sildenafil is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

Sildenafil Sandoz bevat natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op sildenafil

In-vitrostudies

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-vivostudies

Bij populatiefarmacokinetische analyse van de gegevens van klinische studies werd 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 concomitante 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 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. Door die 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 een enkele dosis van 100 mg sildenafil samen met erythromycine, een matige CYP3A4-remmer, in evenwichtstoestand (500 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen) steeg de systemische blootstelling (AUC) aan sildenafil 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 werden uitgevoerd met alle geneesmiddelen, bleek concomitante 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 bij gezonde mannelijke vrijwilligers resulteerde de 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 de gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren, zoals rifampine, zal leiden tot grotere dalingen in de plasmaconcentraties van sildenafil.

Nicorandil is een hybride van een kaliumkanaalactiverend middel en een nitraat. Gezien de

nitraatcomponent kan het resulteren in een ernstige interactie met sildenafil.

Effecten van sildenafil op andere geneesmiddelen

In-vitrostudies

Sildenafil is een zwakke remmer van de cytochroom P450-isovormen 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 (IC₅₀ > 150 µM). Door de piekplasmaconcentraties van sildenafil van ongeveer 1 µM na toediening van de aanbevolen doseringen is het onwaarschijnlijk dat sildenafil de klaring van substraten van die iso-enzymen zal veranderen.

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

In-vivostudies

In overeenstemming met zijn bekende effecten op de stikstofoxide-/cGMP-weg (zie rubriek 5.1) werd 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: preklinische studies toonden een additief systemisch bloeddrukverlagend effect aan als PDE5-remmers werden gecombineerd met riociguat. In klinische studies bleek riociguat het bloeddrukverlagende effect van PDE5-remmers te vergroten. Bij de bestudeerde populatie was er geen bewijs van een gunstig klinisch effect van de combinatie. Gelijktijdig gebruik van riociguat met PDE5-remmers, waaronder sildenafil, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Concomitante toediening van sildenafil aan patiënten die behandeld worden met alfablokkers, kan bij enkele gevoelige individuen leiden tot symptomatische hypotensie. Dat 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 die 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 weinig 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 bloedalcoholspiegel 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-adrenoceptorblokkers, 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 sildenafil alleen 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 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).

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Sildenafil is niet geïndiceerd voor gebruik bij vrouwen.

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

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

Bij gezonde vrijwilligers was er geen effect op de beweeglijkheid of de vorm van de spermatozoa na eenmalige orale doses van 100 mg sildenafil (zie rubriek 5.1).

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

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

Omdat duizeligheid en visusstoornissen werden gerapporteerd in klinische studie met sildenafil, moeten de patiënten weten hoe ze reageren op sildenafil 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, misselijkheid, opvliegers, gezichtsstoornis, cyanopsie en wazig zicht.

Bijwerkingen die werden waargenomen tijdens de postmarketingfase, 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, kunnen de frequenties van die reacties niet op betrouwbare wijze worden bepaald.

Lijst van 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 de systeem/orgaanklasse en de 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 frequentiegroep 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 postmarketingbewaking.

Systeem/orgaanklasse	ZeervaaK ($\geq 1/10$)	VaaK ($\geq 1/100, <1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000, <1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000, <1/1.000$)
Infecties en parasitaire aandoeningen			Rinitis	
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Slaperigheid, Hypo-esthesie	Cerebrovasculair accident, Transient ischaemic attack, epilepsie*, recidief van epilepsie*, syncope

Oogaandoeningen		Vervorming van het kleurenzicht**, gezichtsstoornis, wazig zicht	Stoornissen van de traansecretie***, oogpijn, fotofobie, fopsie, oculaire hyperemie, visuele helderheid, conjunctivitis	Niet-arteriële anterieure ischemische opticusneuropathie (NAION),* occlusie van retinale bloedvaten,* retinale bloeding, arteriosclerotische retinopathie, retinale stoornis, glaucoom, gezichtsvelddefect, diplopie, verminderde gezichtsscherpte, myopie, asthenopie, glasvochttroebeling, irisstoornis, mydriasis, halovisie, oogedeem, oogzwellling, oogaandoening, conjunctivale hyperemie, oogirritatie, abnormaal gevoel in het oog, ooglidoedeem, sclerale verkleuring
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo, tinnitus	Doofheid
Hartaandoeningen			Tachycardie, hartkloppingen	Plotselinge cardiale dood,* myocardinfarct, ventriculaire ritmestoornissen,* voorkamerfibrillatie, instabiele angina pectoris
Bloedvataandoeningen		Flushing, opvliegers	Hypertensie, hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Neusstuwing	Epistaxis, sinuscongestie	Dichtgeknepen keel, neusoedeem, droge neus

Maagdarmsstelselaandoeningen		Nausea, dyspepsie	Gastro-oesofagale reflux, braken, pijn in bovenbuik, droge mond	Orale hyp-oesthesie
Huid- en onderhuidaandoeningen			Huiduitslag	Stevens-Johnson syndroom (SJS), * Toxische epidermale necrolyse (TEN) *
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Myalgie, pijn in de extremiteiten	
Nier- en urinewegaandoeningen			Hematurie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Penisbloeding, priapisme, * hemospermie, langdurige erectie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Pijn in de borstkas, het warm hebben	Prikkelbaarheid
Onderzoeken			Verhoogde hartslag	

*Alleen melding tijdens postmarketingsurveillance

** Afwijkingen in het kleurensien: chloropsie, chromatopsie, cyanopsie, erytropisie 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 worden 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 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, neusstuwung, gezichtsstoornissen) was hoger.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Urologische middelen; geneesmiddelen die worden gebruikt bij erectiestoornissen
ATC-code: G04B E03

Werkingsmechanisme

Sildenafil is een orale behandeling voor erectiestoornissen. In een natuurlijk kader, dus met seksuele prikkeling, herstelt het de gestoorde 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 seksuele prikkeling. 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 (PDE5) in het corpus cavernosum, waar PDE5 verantwoordelijk is voor de afbraak van cGMP. Sildenafil heeft een perifeer werkingsmechanisme. Sildenafil heeft geen direct relaxerend effect op geïsoleerd humaan corpus cavernosum, maar verhoogt het relaxerende effect van NO op dat weefsel sterk. Als de NO/cGMP-weg wordt geactiveerd, zoals bij seksuele prikkeling, resulteert remming van PDE5 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 werd aangetoond dat sildenafil selectief is voor PDE5, dat een rol speelt bij het erectieproces. Sildenafil heeft een sterker effect op PDE5 dan op andere bekende fosfodiësterasen. De selectiviteit voor PDE5 is 10-maal hoger dan voor PDE6, 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 PDE1 en meer dan 700-maal hoger dan voor PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 en 11. De selectiviteit van sildenafil voor PDE5 is meer dan 4.000-maal hoger dan voor PDE3, de cAMP-specifieke fosfodiësterase-isoform 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. De daling van de bloeddruk was consistent met het vaatverwijdende effect van sildenafil, waarschijnlijk door verhoogde cGMP-spiegels in het vasculaire gladde spierweefsel. Eenmalige toediening van orale doses sildenafil gaande tot 100 mg aan gezonde vrijwilligers had geen klinisch relevante effecten op het eeg.

In een studie naar de hemodynamische effecten van een eenmalige 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.

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met inspanningsproef werden 144 patiënten met erectiestoornissen en chronische stabiele angina pectoris onderzocht. Deze patiënten namen regelmatig antiangineuze geneesmiddelen in (met uitzondering van nitraten). Er werden geen klinisch relevante verschillen in de tijd tot optreden van een limiterende angina vastgesteld 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 PDE6, 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 perimater 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%), ischemisch hartlijden (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 met bekkenchirurgie, patiënten na radiotherapie, patiënten met ernstige nier- of leverinsufficiëntie en patiënten met bepaalde cardiovasculaire aandoeningen (zie rubriek 4.3).

Het aantal patiënten dat een verbetering van de erecties onder behandeling rapporteerde in studies met vaste doses, was 62% (25 mg), 74% (50 mg) en 82% (100 mg) versus 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. Het percentage patiënten dat in de studies een verbetering rapporteerde onder sildenafil, was als volgt: psychogene erectiestoornissen (84%), gemengde erectiestoornissen (77%), organische erectiestoornissen (68%), ouderen (67%), diabetes mellitus (59%), ischemisch hartlijden (69%), hypertensie (68%), TURP (61%), radicale prostatectomie (43%), ruggenmergletsel (83%) en depressie (75%). De veiligheid en de doeltreffendheid van sildenafil bleven gehandhaafd in langetermijnstudies.

Pediatrie patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting 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 maximale 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} in verhouding tot de dosis binnen de aanbevolen doseringsvork (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 distributie in de weefsels. Na een enkele 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-demethylmetabooliet) voor 96% gebonden is aan plasmaproteïnen, resulteert dat in een gemiddelde maximale vrij 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 (belangrijkste route) en CYP2C9 (minder belangrijke route). De belangrijkste circulerende metabooliet wordt gevormd door N-demethylering van sildenafil. Die metabooliet heeft een profiel van fosfodiësteraseselectiviteit dat vergelijkbaar is met dat van sildenafil en zijn *in-vitro* potentie voor PDE5 is ongeveer 50% van die van het moedermolecuul. De plasmaconcentraties van die metabooliet bedragen ongeveer 40% van die van sildenafil. De N-demethylmetabooliet wordt verder gemetaboliseerd met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 4 uur.

Eliminatie

De totale lichaamsklaring van sildenafil is 41 L/uur met een terminale halfwaardetijd van 3-5 uur. Na orale of intraveneuze toediening wordt sildenafil uitgescheiden in de vorm van metaboolieten, 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 speciale 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-demethylmetabooliet in vergelijking met wat werd gezien bij gezonde jonge vrijwilligers (18-45 jaar). Door leeftijdsgebonden verschillen in plasma-eiwitbinding bedroeg de overeenstemmende stijging van de 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 een enkele orale dosis van 50 mg. De gemiddelde AUC en C_{max} van de N-demethylmetabooliet stegen 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 stijging van de AUC met 100% en van de C_{max} met 88% in vergelijking met vrijwilligers van dezelfde leeftijd zonder nierinsufficiëntie. Bovendien stegen de AUC en de C_{max} van de N-demethylmetaboliet significant 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 stijging 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 werd niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij calciumwaterstoffosfaat
Microkristallijne cellulose
Copovidon
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat
Natriumsaccharine
Indigokarmijn aluminium lake (E 132)

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

Aclar/aluminium of PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking

Verpakkingsgrootten

1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 of 28 tabletten

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Sildenafil Sandoz 25 mg tabletten : BE354383

Sildenafil Sandoz 50 mg tabletten : BE354392

Sildenafil Sandoz 100 mg tabletten : BE354417

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

eerste verlening van de vergunning : 3/12/2009

hernieuwing van de vergunning : 13/06/2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 08/2022