

1. Bezeichnung des Arzneimittels
Sildenafil® 50 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 70,24 mg Sildenafilcitrat (entspricht 50 mg Sildenafil).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Sildenafil® 50 mg: blaue, abgerundete, rautenförmige Filmtabletten mit Bruchkerbe. Die Filmtabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Sildenafil® wird zur Behandlung von erwachsenen Männern mit erektiler Dysfunktion angewendet. Das ist die Unfähigkeit, eine für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion zu erreichen oder aufrechtzuerhalten.

Sildenafil® kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Anwendung bei Erwachsenen:

Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg. Sie ist ungefähr eine Stunde vor dem Geschlechtsverkehr einzunehmen. Entsprechend der Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis auf 100 mg erhöht oder auf 25 mg verringert werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 100 mg. Die Einnahme darf nicht häufiger als einmal täglich erfolgen. Wenn Sildenafil® zusammen mit Nahrung eingenommen wird, kann der Wirkungseintritt im Vergleich zur Nüchtereinnahme verzögert sein (siehe Abschnitt 5.2).

Spezielle Patientengruppen:

Ältere Patienten:

Dosisanpassungen bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) sind nicht erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung:

Die Dosierungsempfehlungen unter „Anwendung bei Erwachsenen“ gelten auch für Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance = 30 bis 80 ml/min).

Da die Sildenafil-Clearance bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vermindert ist, sollte eine Dosierung von 25 mg erwogen werden. Je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis bei Bedarf schrittweise auf 50 mg bis 100 mg erhöht werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung:

Da die Sildenafil-Clearance bei Patienten mit Leberinsuffizienz (z. B. Leberzirrhose) vermindert ist, sollte eine Dosis von 25 mg erwogen werden. Je

nach Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis bei Bedarf schrittweise auf 50 mg bis 100 mg erhöht werden.

Kinder und Jugendliche:

Sildenafil® ist nicht für die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren angezeigt.

Anwendung bei Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen:

Mit Ausnahme von Ritonavir, für das eine gleichzeitige Gabe von Sildenafil nicht angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4), sollte bei erstmaliger Anwendung bei Patienten, die eine begleitende Behandlung mit CYP3A4-Hemmstoffen erhalten, eine Dosis von 25 mg erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Um die Möglichkeit einer orthostatischen Hypotonie bei Patienten, die mit Alphablockern behandelt werden, möglichst gering zu halten, sollte die Alphablocker-Therapie vor Beginn der Sildenafil-Behandlung stabil eingestellt sein. Darüber hinaus sollte eine Initialdosis von 25 mg Sildenafil in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Entsprechend seiner pharmakologischen Wirkung auf den Stickstoffmonoxid-zyklisches- Guanosinmonophosphat (cGMP)-Stoffwechsel (siehe Abschnitt 5.1) konnte gezeigt werden, dass Sildenafil den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärkt. Daher ist die gleichzeitige Gabe mit Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie beispielsweise Amylnitrit) oder jeglichen Nitraten kontraindiziert.

Die Begleittherapie von PDE5-Hemmern, inklusive Sildenafil, mit Guanylatcyclase-Stimulatoren wie Riociguat ist kontraindiziert, da es möglicherweise zu einer symptomatischen Hypotonie kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wie auch Sildenafil, sind bei Patienten, denen von sexueller Aktivität abzuraten ist (z. B. Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie instabiler Angina pectoris oder schwerer Herzinsuffizienz), nicht anzuwenden.

Bei Patienten, die aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf einem Auge verloren haben, ist Sildenafil® kontraindiziert, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen Einnahme eines PDE5-Hemmers in Zusammenhang stand oder nicht (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit folgenden Erkrankungen wurde die Sicherheit von Sildenafil nicht untersucht, daher ist die Anwendung kontraindiziert: schwere Leberinsuffizienz, Hypotonie (Blutdruck < 90/50 mmHg), Patienten mit kürzlich

erlittenem Schlaganfall oder Herzinfarkt sowie mit bekannter erblich bedingten degenerativen Retinaerkrankungen wie beispielsweise *Retinitis pigmentosa* (eine Minderheit dieser Patienten hat eine genetisch bedingte Störung der retinalen Phosphodiesterasen).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bevor eine medikamentöse Therapie in Betracht gezogen wird, sollte die Diagnose einer erektilen Dysfunktion gestellt und die zugrunde liegenden Ursachen mittels Anamnese und körperlicher Untersuchung ermittelt werden.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Vor dem Beginn einer Behandlung der erektilen Dysfunktion sollten die behandelnden Ärzte den kardiovaskulären Status ihrer Patienten berücksichtigen, da mit sexueller Aktivität ein gewisses kardiales Risiko einhergeht. Aufgrund seiner vasodilatatorischen Eigenschaften bewirkt Sildenafil eine leichte und vorübergehende Blutdrucksenkung (siehe Abschnitt 5.1). Vor der Verordnung von Sildenafil sollen Ärzte sorgfältig erwägen, ob Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen durch diese gefäßerweiternde Wirkung beeinträchtigt werden könnten, insbesondere in Kombination mit sexueller Aktivität. Zu Patienten mit erhöhter Empfindlichkeit gegenüber gefäßerweiternden Substanzen gehören Patienten mit einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflustrakts (z. B. Aortenstenose, hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie) oder Patienten mit dem seltenen Syndrom der Multisystematrophie, das sich in einer schweren Störung der autonomen Blutdruckkontrolle manifestiert.

Sildenafil® verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten (siehe Abschnitt 4.3).

Nach der Markteinführung wurden im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch von Sildenafil® schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, plötzlicher Herztod, ventrikuläre Arrhythmie, zerebrovaskuläre Blutung, transitorische ischämische Attacke, Hypertonie und Hypotonie, gemeldet. Die meisten dieser Patienten, aber nicht alle, hatten vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren. Bei vielen Ereignissen wurde gemeldet, dass sie während oder kurz nach dem Geschlechtsverkehr auftraten, und bei einigen wenigen, dass sie kurz nach dem Gebrauch von Sildenafil® ohne sexuelle Aktivität auftraten. Es ist nicht möglich festzustellen, ob diese Ereignisse direkt mit diesen Faktoren oder mit anderen Faktoren zusammenhängen.

Priapismus

Die Behandlung einer erektilen Dysfunktion, auch mit Sildenafil, sollte mit Vorsicht erfolgen, wenn anatomische

Sildenafil® 50 mg

Penismissbildungen wie eine Angulation, eine Fibrose im Bereich der Corpora cavernosa oder die Peyronie-Krankheit vorliegen, sowie bei Patienten mit für Priapismus prädisponierenden Erkrankungen (wie Sichelzellanämie, Plasmozytom, Leukämie).

In der Post-Marketing-Überwachung wurde unter Sildenafil-Behandlung von verlängerten Erektionen und Priapismus berichtet. Im Fall einer länger als 4 Stunden andauernden Erektion sollte der Patient sofort medizinische Hilfe aufsuchen. Wenn ein Priapismus nicht sofort behandelt wird, kann dies zu Gewebeschäden im Penis und dauerhaftem Potenzverlust führen.

Gleichzeitige Anwendung von anderen PDE5-Hemmern oder anderen Behandlungen für die erektile Dysfunktion

Es liegen keine Studien zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Sildenafil in Kombination mit anderen PDE5-Hemmern oder mit anderen Sildenafil-haltigen Arzneimitteln (REVATIO) zur Behandlung einer pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) oder mit anderen Behandlungen einer erektilen Dysfunktion vor. Die Anwendung solcher Kombinationen wird daher nicht empfohlen.

Auswirkungen auf das Sehvermögen

Im Zusammenhang mit der Einnahme von Sildenafil und anderen PDE5-Hemmern wurden spontan Fälle von Sehstörungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Im Zusammenhang mit der Einnahme von Sildenafil und anderen PDE5-Hemmern wurden Fälle von nicht arteriitischer anteriorer ischämischer Optikusneuropathie, einer seltenen Erkrankung, berichtet, sowohl spontan erfasst als auch in einer Anwendungsbeobachtung (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie beim Auftreten einer plötzlichen Sehstörung jeglicher Art Sildenafil® absetzen und sofort einen Arzt aufsuchen sollen (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung von Ritonavir

Eine gleichzeitige Gabe von Sildenafil und Ritonavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von Alpha-blockern

Wenn Patienten unter Alphablocker-Therapie Sildenafil erhalten, ist Vorsicht geboten, da eine gleichzeitige Anwendung bei einigen wenigen empfindlichen Personen zu einer symptomatischen Hypotonie führen kann (siehe Abschnitt 4.5). Am wahrscheinlichsten tritt diese innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme von Sildenafil auf. Um die Möglichkeit einer orthostatischen Hypotonie möglichst gering zu halten, sollten Patienten, die mit Alphablockern behandelt werden, vor Beginn der Behandlung mit Sildenafil hämodynamisch stabil eingestellt sein. Eine Initiationsdosis von 25 mg Sildenafil sollte in

Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Darüber hinaus sollten Ärzte die Patienten darüber aufklären, wie sie sich beim Auftreten von Symptomen einer orthostatischen Hypotonie verhalten sollen.

Auswirkungen auf die Blutgerinnung

Studien an menschlichen Thrombozyten haben Hinweise darauf erbracht, dass Sildenafil die anti-aggregatorische Wirkung von Nitroprussid-Natrium in vitro verstärkt. Es liegen keine Daten über die Unbedenklichkeit der Anwendung von Sildenafil an Patienten mit Blutungsstörungen oder aktiven peptischen Ulzera vor. Daher sollte die Gabe von Sildenafil an diese Patienten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Frauen

Für die Behandlung von Frauen ist Sildenafil® nicht indiziert.

Sildenafil® enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Sildenafil

In-vitro-Studien:

Der Sildenafil-Metabolismus wird grundsätzlich durch die Cytochrom-P450 (CYP) Isoenzyme 3A4 (Hauptweg) und 2C9 (Nebenweg) vermittelt. Die Sildenafil-Clearance kann folglich durch Inhibitoren dieser Isoenzyme herabgesetzt und durch Induktoren dieser Isoenzyme gesteigert sein.

In-vivo-Studien:

Die Analyse pharmakokinetischer Daten aus den durchgeführten klinischen Studien wies auf eine reduzierte Sildenafil-Clearance bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Inhibitoren (wie Ketokonazol, Erythromycin, Cimetidin) hin. Obwohl bei den Patienten, die gleichzeitig CYP3A4-Inhibitoren erhielten, keine Zunahme von unerwünschten Ereignissen beobachtet wurde, sollte hier eine Anfangsdosis von 25 mg in Erwägung gezogen werden.

Die gleichzeitige Gabe des HIV-Protease-Hemmstoffs Ritonavir der ein hochpotenter P450-Hemmstoff ist, im Steady State (zweimal täglich 500 mg) und Sildenafil (100-mg-Einzeldosis) bewirkte eine 300 %ige (4-fache) Steigerung der Sildenafil-C_{max} und eine 1000 %ige (11-fache) Steigerung der Sildenafil-Plasma-AUC. Nach 24 Stunden betrugen die Sildenafil-Plasmaspiegel noch etwa 200 ng/ml im Vergleich zu 5 ng/ml, wenn Sildenafil alleine gegeben wurde. Dies entspricht den ausgeprägten Wirkungen von Ritonavir auf ein breites Spektrum von P450-Substraten. Sildenafil hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ritonavir. Aufgrund dieser pharmakokinetischen Ergebnisse ist von der

gleichzeitigen Gabe von Sildenafil und Ritonavir abzuraten (siehe Abschnitt 4.4), und in jedem Fall sollte die maximale Sildenafil-Dosis unter keinen Umständen 25 mg innerhalb 48 Stunden überschreiten.

Die gleichzeitige Gabe des HIV-Protease-Hemmstoffs Saquinavir, eines CYP3A4-Hemmstoffs, im Steady State (dreimal täglich 1.200 mg) und von Sildenafil (100-mg-Einzeldosis) bewirkte eine 140 %ige Steigerung der Sildenafil-C_{max} und eine 210 %ige Steigerung der Sildenafil-Plasma-AUC. Sildenafil hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Saquinavir (siehe Abschnitt 4.2). Bei stärkeren CYP3A4-Hemmstoffen wie Ketoconazol und Itraconazol dürften größere Effekte zu erwarten sein.

Bei Gabe einer Einzeldosis von 100 mg Sildenafil mit Erythromycin, einem mäßigen CYP3A4-Hemmstoff, im Steady State (zweimal täglich 500 mg für 5 Tage) wurde die systemische Sildenafil-Exposition (AUC) um 182 % gesteigert. Bei gesunden männlichen Probanden konnte kein Einfluss von Azithromycin (500 mg täglich über 3 Tage) auf die AUC, C_{max}, t_{max}, Eliminationsrate oder die sich daraus ergebende Halbwertszeit von Sildenafil oder seinem Hauptmetaboliten nachgewiesen werden. Cimetidin (800 mg), ein Cytochrom-P450-Hemmstoff und unspezifischer CYP3A4-Hemmstoff, bewirkte eine 56 %ige Steigerung des Sildenafil-Plasmaspiegels, wenn es gesunden Probanden gleichzeitig mit Sildenafil (50 mg) verabreicht wurde.

Grapefruitsaft ist ein schwacher Hemmstoff des CYP3A4-Stoffwechsels in der Darmwand und kann eine geringe Steigerung des Sildenafil-Plasmaspiegels bewirken.

Durch die Einmalgabe eines Antazidums (Magnesiumhydroxid/Aluminiumhydroxid) wurde die Bioverfügbarkeit von Sildenafil nicht beeinflusst.

Obwohl nicht für alle Arzneimittel spezifische Interaktionsstudien durchgeführt wurden, ergab die Analyse pharmakokinetischer Daten aus den durchgeführten klinischen Studien keine Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter von Sildenafil bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP2C9-Inhibitoren (wie Tolbutamid, Warfarin, Phenytoin), CYP2D6-Inhibitoren (wie selektiven Serotonin- Wiederaufnahme-Hemmern, trizyklischen Antidepressiva), Thiazid- und ähnlichen Diuretika, Schleifen- und kaliumsparenden Diuretika, ACE-Hemmern, Calciumantagonisten, Betablockern oder Substanzen, die den CYP450-Stoffwechsel induzieren (wie Rifampicin, Barbiturate).

In einer Studie an gesunden männlichen Probanden führte die gleichzeitige Anwendung des Endothelin-Antagonisten Bosentan (einem Induktor von CYP3A4 [mäßig], CYP2C9 und

möglicherweise auch von CYP2C19) im Steady State (zweimal täglich 125 mg) zusammen mit Sildenafil im Steady State (dreimal täglich 80 mg) zu einer Verringerung der AUC und C_{max} von Sildenafil um 62,6 % bzw. 55,4 %. Daher wird bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin erwartet, dass sie eine größere Abnahme der Plasmakonzentration von Sildenafil verursachen.

Nicorandil ist ein Wirkstoff, der gleichzeitig als Kaliumkanalöffner und als Nitrat wirkt. Aufgrund der Nitratkomponente besteht die Möglichkeit, dass er zu einer schwerwiegenden Wechselwirkung mit Sildenafil führt.

Wirkungen von Sildenafil auf andere Arzneimittel

In-vitro-Studien:

Sildenafil ist ein schwacher Inhibitor der Cytochrom-P450-Isoenzyme 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Angesichts des maximalen Plasmaspiegels von Sildenafil nach empfohlener Dosierung von etwa $1 \mu M$ erscheint es unwahrscheinlich, dass Sildenafil® die Clearance von Substraten dieser Isoenzyme verändert.

Es liegen keine Daten hinsichtlich Wechselwirkungen zwischen Sildenafil und unspezifischen Phosphodiesterase-Inhibitoren wie Theophyllin oder Dipyridamol vor.

In-vivo-Studien:

Entsprechend seiner pharmakologischen Wirkung auf den Stickstoffmonoxid-cGMP-Stoffwechsel (siehe Abschnitt 5.1) konnte gezeigt werden, dass Sildenafil den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärkt. Daher ist die gleichzeitige Gabe mit Stickstoffmonoxid-Donatoren oder jeglichen Nitraten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Riociguat: Präklinische Studien zeigten einen additiven Effekt auf die Senkung des systemischen Blutdrucks, wenn PDE5-Inhibitoren mit Riociguat kombiniert wurden. In klinischen Studien zeigte sich, dass Riociguat den hypotensiven Effekt von PDE5-Hemmern verstärkt. Es gab keinen Hinweis auf einen positiven klinischen Effekt dieser Kombination in der untersuchten Studienpopulation. Die gleichzeitige Verwendung von Riociguat zusammen mit PDE5-Hemmern, inklusive Sildenafil, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn Patienten unter Alphablocker-Therapie gleichzeitig Sildenafil erhalten, kann dies bei einigen wenigen empfindlichen Personen zu einer symptomatischen Hypotonie führen. Am wahrscheinlichsten tritt diese innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme von Sildenafil auf (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). In drei spezifischen Interaktionsstudien wurde der Alphablocker Doxazosin (4 mg und 8 mg) zusammen mit Sildenafil (25 mg, 50 mg oder 100 mg) an stabil eingestellte Doxazosin-

Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) gegeben. Bei dieser Studienpopulation wurde ein zusätzlicher mittlerer Blutdruckabfall von jeweils 7/7 mmHg, 9/5 mmHg und 8/4 mmHg im Liegen und 6/6 mmHg, 11/4 mmHg und 4/5 mmHg im Stehen beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe von Sildenafil an Patienten mit stabil eingestellter Doxazosin-Dosis gab es gelegentlich Berichte über eine symptomatische orthostatische Hypotonie. Gemeldet wurden dabei Schwindelgefühl und Benommenheit, jedoch keine Synkope.

Bei gleichzeitiger Gabe von Sildenafil (50 mg) wurden keine signifikanten Wechselwirkungen mit Tolbutamid (250 mg) oder mit Warfarin (40 mg), die beide durch CYP2C9 metabolisiert werden, festgestellt.

Die durch Acetylsalicylsäure (150 mg) bewirkte Verlängerung der Blutungszeit wurde durch Sildenafil (50 mg) nicht gesteigert.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Alkohol (maximaler Blutalkoholspiegel im Mittel 80 mg/dl) wurde bei gesunden Probanden durch Sildenafil (50 mg) nicht verstärkt.

Bei Analyse gepoolter Daten der Patientengruppe, die eine antihypertensive Medikation mit folgenden Substanzklassen erhielten, ergab sich kein Unterschied des Nebenwirkungsprofils zwischen Patienten, die zusätzlich Sildenafil, und Patienten, die zusätzlich ein Placebo erhielten: Diuretika, Betarezeptorenblocker, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, andere Antihypertensiva (Vasodilatoren und zentral wirksame Antihypertensiva), Ganglienblocker, Calciumantagonisten und Alpharezeptorenblocker. In einer gezielten Interaktionsstudie erhielten Hypertoniker Sildenafil (100 mg) zusammen mit Amlodipin. Es zeigte sich eine zusätzliche Senkung des Blutdrucks im Liegen um systolisch 8 mmHg und diastolisch um 7 mmHg. Das Ausmaß dieser zusätzlichen Blutdrucksenkung war ähnlich der Blutdrucksenkung, die nach alleiniger Gabe von Sildenafil an gesunde Probanden beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.1).

Sildenafil (100 mg) beeinflusste nicht die Steady-State-Pharmakokinetik der HIV-Protease-Hemmstoffe Saquinavir und Ritonavir, die beide CYP3A4-Substrate sind.

In gesunden männlichen Probanden führte Sildenafil im Steady State (80 mg dreimal täglich) zu einer Erhöhung der AUC von Bosentan um 49,8 % und zu einer Erhöhung der C_{max} von Bosentan um 42 % (Bosentan: 125 mg zweimal täglich).

Die zusätzliche Gabe einer Einzeldosis Sildenafil zu Sacubitril/Valsartan im Steady-State bei Patienten mit Hypertonie war mit einer signifikant stärkeren Blutdrucksenkung verbunden als die Gabe von Sacubitril/Valsartan allein. Daher ist Vorsicht geboten, wenn eine

Behandlung mit Sildenafil bei Patienten begonnen wird, die mit Sacubitril/Valsartan behandelt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für die Behandlung von Frauen ist Sildenafil® nicht indiziert.

Es liegen keine geeigneten und gut kontrollierten Studien mit schwangeren oder stillenden Frauen vor.

In Reproduktionsstudien mit Ratten und Kaninchen wurden nach oraler Sildenafil-Applikation keine relevanten unerwünschten Wirkungen festgestellt.

Bei einmaliger oraler Gabe von 100 mg Sildenafil an gesunde Probanden waren keine Effekte auf die Motilität oder die Morphologie der Spermien festzustellen (siehe Abschnitt 5.1).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sildenafil hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Da in klinischen Studien mit Sildenafil über Schwindel und Sehstörungen berichtet wurde, sollen die Patienten darauf achten, wie sie auf die Einnahme von Sildenafil® reagieren, bevor sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Sildenafil® beruht auf 9.570 Patienten aus 74 doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien. Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen bei den in klinischen Studien mit Sildenafil behandelten Patienten waren Kopfschmerzen, Flush, Dyspepsie, verstopfte Nase, Schwindel, Übelkeit, Hitzegefühl, Sehstörungen, Zyanopsie und verschwommenes Sehen.

Aus der Post-Marketing-Überwachung liegen gesammelte Berichte über Nebenwirkungen für einen geschätzten Zeitraum von > 10 Jahren vor. Da nicht alle Nebenwirkungen an den Inhaber der Marktzulassung gemeldet und so in der Sicherheitsdatenbank erfasst werden, können die Häufigkeiten für diese Nebenwirkungen nicht zuverlässig bestimmt werden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle werden alle medizinisch relevanten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit einer höheren Inzidenz als mit Placebo beschrieben wurden, nach Systemorganklassen und Häufigkeit (sehr häufig [$\geq 1/10$], häufig [$\geq 1/100$ bis $< 1/10$], gelegentlich [$\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$], selten [$\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$]) angeführt.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Medizinisch relevante Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien mit einer höheren Inzidenz als unter Placebo beschrieben wurden, und medizinisch relevante Nebenwirkungen, die aus der Überwachung nach Marktzulassung berichtet wurden.

Systemorganklasse Nebenwirkungen	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich:	Rhinitis
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Überempfindlichkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerz
Häufig:	Schwindel
Gelegentlich:	Somnolenz, Hypästhesie
Selten:	Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Krampfanfall, rezidivierende Krampfanfälle, Synkope
Augenerkrankungen	
Häufig:	Veränderungen des Farbsehens**, verschwommenes Sehen, Sehstörungen
Gelegentlich:	Tränenflussstörungen***, Augenschmerzen, Photophobie, Photopsie, okuläre Hyperämie, visuelles Leuchten, Konjunktivitis
Selten:	nicht arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION), retinaler Gefäßverschluss, Netzhautblutung, arteriosklerotische Retinopathie, Erkrankung der Retina, Glaukom, Gesichtsfelddefekt, Doppelsehen, verminderte Sehschärfe, Myopie, Asthenopie, Mouches volantes, Iriserkrankung, Mydriasis, Farbsäume, Augenödem, Schwellung des Auges, Augenerkrankung, Bindehauthyperämie, Augenreizung, anormale Sinnesempfindung des Auges, Augenlidödem, Skleraverfärbung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich:	Vertigo, Tinnitus
Selten:	Taubheit
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	Tachykardie, Palpitationen
Selten:	plötzlicher Herztod*, Herzinfarkt, ventrikuläre Arrhythmie, Vorhofflimmern, instabile Angina pectoris
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Flush, Hitzewallung
Gelegentlich:	Hypertonie, Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	verstopfte Nase
Gelegentlich:	Epistaxis, Sinus-Sekretstauung
Selten:	Engegefühl des Halses, Nasenödeme, trockene Nasenschleimhaut
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Übelkeit, Dyspepsie
Gelegentlich:	gastroösophageale Refluxerkrankung, Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch, trockener Mund
Selten:	orale Hypästhesie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich:	Ausschlag
Selten:	Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)*, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich:	Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich:	Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Selten:	Penisblutung, Priapismus*, Hämatospermie, prolongierte Erektion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich:	Brustschmerz, Müdigkeit, Wärmegefühl
Selten:	Reizbarkeit
Untersuchungen	
Gelegentlich:	erhöhte Herzfrequenz

* Wurde nur während der Überwachung nach Markteinführung beschrieben

** Veränderungen des Farbsehens: Chloropsie, Chromatopsie, Zyanopsie, Erythropsie und Xanthopsie

*** Tränenflussstörungen: trockene Augen, Erkrankungen des Tränenapparates, verstärkte Tränensekretion

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In Studien erhielten gesunde Probanden Einzeldosen von bis zu 800 mg. Die hierbei beobachteten Nebenwirkungen waren ähnlich wie die bei niedrigeren Dosen, lediglich Inzidenz und Schweregrad waren erhöht. Dosen von 200 mg führten nicht zu einer stärkeren Wirksamkeit, jedoch zu einem Anstieg der Inzidenz von Nebenwirkungen (Kopfschmerz, Flush, Schwindel, Dyspepsie, Verstopfung der Nase, Sehstörungen).

In Fällen einer Überdosierung sollten je nach Bedarf die üblichen unterstützenden Maßnahmen eingeleitet werden. Da Sildenafil in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden ist und renal nicht eliminiert wird, ist durch eine Dialyse keine Beschleunigung der Clearance zu erwarten.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika; Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion. ATC-Code: G04B E03.

Wirkmechanismus

Sildenafil stellt eine orale Behandlung der erektilen Dysfunktion dar. Unter natürlichen Bedingungen, d. h. durch sexuelle Stimulation, wird die gestörte Erektionsfähigkeit durch eine Steigerung des Bluteinstroms in den Penis wiederhergestellt.

Beim für die Erektion des Penis verantwortlichen physiologischen Mechanismus wird während der sexuellen Stimulation im Corpus cavernosum Stickstoffmonoxid (NO) freigesetzt. Das Stickstoffmonoxid aktiviert das Enzym Guanylatcyclase, was zu einem erhöhten zyklischen Guanosinmonophosphat-Spiegel (cGMP) führt. Hierdurch kommt es zu einer Relaxation der glatten Muskulatur im Corpus cavernosum, was den Bluteinstrom ermöglicht.

Sildenafil ist ein wirksamer und selektiver Hemmstoff der cGMP-spezifischen Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5) im Corpus cavernosum, wo sie für den Abbau von cGMP verantwortlich ist. Sildenafil wirkt peripher auf Erektionen. Sildenafil übt keinen direkten relaxierenden Effekt auf isoliertes menschliches

Corpus-cavernosum-Gewebe aus, es verstärkt jedoch die relaxierende Wirkung von NO auf dieses Gewebe. Wenn unter sexueller Stimulation die Aktivierung des NO/cGMP-Stoffwechsels stattfindet, bewirkt die PDE5-Hemmung durch Sildenafil einen erhöhten cGMP-Spiegel im Corpus cavernosum. Daher ist eine sexuelle Stimulation nötig, damit Sildenafil den beabsichtigten günstigen pharmakologischen Effekt entwickeln kann.

Pharmakodynamische Wirkungen

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Sildenafil für die am Erektionsprozess beteiligte PDE5 selektiv ist. Es wirkt stärker auf PDE5 als auf andere bekannte Phosphodiesterase-Isoenzyme. Gegenüber der PDE6, die am Phototransduktionsprozess in der Retina beteiligt ist, hat Sildenafil eine 10-fach höhere Selektivität. Bei den maximal empfohlenen Dosen zeigt sich eine 80-fach höhere Selektivität gegenüber PDE1 und eine über 700-fach höhere Selektivität gegenüber PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 und 11. Sildenafil hat insbesondere eine mehr als 4000-fach höhere Selektivität für PDE5 im Vergleich zu PDE3, dem an der Steuerung der kardialen Kontraktilität beteiligten, cAMP-spezifischen Phosphodiesterase-Isoenzym.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In zwei klinischen Studien wurde gezielt überprüft, innerhalb welchen Zeitfensters Sildenafil bei sexueller Stimulation eine Erektion auslösen kann. Eine Untersuchung mittels Penispneumographie (RigiScan) bei nüchternen Patienten zeigte, dass die Wirkung bei den Patienten, die eine 60 %ige Rigidität des Penis (die einen Geschlechtsverkehr ermöglicht) unter Sildenafil erreichten, im Mittel innerhalb von 25 Minuten (Bereich 12 bis 37 Minuten) eintrat. In einer weiteren RigiScan-Untersuchung konnte Sildenafil noch 4 bis 5 Stunden nach oraler Einnahme bei sexueller Stimulation eine Erektion auslösen.

Sildenafil bewirkt eine geringe und vorübergehende Reduktion des Blutdrucks, die in den meisten Fällen keine klinisch relevanten Erscheinungen zur Folge hat. Im Mittel betrugen die maximalen Blutdrucksenkungen im Liegen nach Einnahme von 100 mg Sildenafil systolisch 8,4 mmHg und diastolisch 5,5 mmHg. Diese Blutdrucksenkung spiegelt den vasodilatatorischen Effekt von Sildenafil wider, möglicherweise aufgrund eines erhöhten cGMP-Spiegels in der glatten Gefäßmuskulatur. Orale Einzeldosen von bis zu 100 mg Sildenafil zeigten bei gesunden Probanden keine klinisch relevanten EKG-Veränderungen.

In einer Studie zu den hämodynamischen Effekten einer oralen Einzeldosis von 100 mg Sildenafil bei 14 Patienten mit schwerer (>70 %igen Stenose mindestens einer Koronararterie)

koronarer Herzkrankheit (KHK) nahmen der mittlere systolische und der mittlere diastolische Blutdruck in Ruhe gegenüber dem Ausgangswert um 7 % bzw. 6 % ab. Der mittlere pulmonale systolische Blutdruck nahm um 9 % ab. Sildenafil beeinflusste weder das Herzminutenvolumen noch beeinträchtigte es die Durchblutung in den stenotisierten Koronararterien.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Belastungsstudie wurden 144 Patienten mit erektiler Dysfunktion und stabiler chronischer Angina pectoris, die regelmäßig antianginöse Medikation (außer Nitraten) erhielten, untersucht. Unter Sildenafil traten im Vergleich zu Placebo keine klinisch relevanten Unterschiede in der Zeit bis zum Auftreten einer zum Abbruch zwingenden Angina pectoris auf.

Bei einigen Studienteilnehmern wurden eine Stunde nach Einnahme von 100 mg Sildenafil mittels Farnsworth-Munsell-100-Farben-Test leichte und vorübergehende Veränderungen des Farbsehens (blau/grün) beobachtet. Zwei Stunden nach Einnahme waren diese Veränderungen nicht mehr nachweisbar. Der vermutete Mechanismus für diese Veränderung des Farbsehens bezieht sich auf die Hemmung der PDE6, die beim Phototransduktionsprozess der Retina eine Rolle spielt. Sildenafil hat keinen Einfluss auf die Sehschärfe oder das Kontrastsehen. In einer kleinen, placebokontrollierten Studie an neun Patienten mit dokumentierter, altersbedingter Makuladegeneration im Frühstadium führte Sildenafil als 100-mg-Einzeldosis in den durchgeführten Sehtests (Sehschärfe, Amsler Gitter, Lichtertest, Humphrey-Perimeter und Photostress-Test) zu keinen signifikanten Veränderungen.

Bei einmaliger oraler Gabe von 100 mg Sildenafil an gesunde Probanden wurden keine Effekte auf Motilität oder Morphologie der Spermien festgestellt (siehe Abschnitt 4.6).

Weitere Informationen über klinische Studien

Sildenafil wurde in klinischen Studien an mehr als 8.000 Patienten im Alter von 19 bis 87 Jahren verabreicht, wobei folgende Patientengruppen vertreten waren: ältere Patienten (19,9 %), Patienten mit Hypertonie (30,9 %), Diabetes mellitus (20,3 %), ischämischer Herzkrankheit (5,8 %), Hyperlipidämie (19,8 %), Rückenmarksverletzungen (0,6 %), Depressionen (5,2 %), transurethrale Prostataresektion (3,7 %) und radikaler Prostatektomie (3,3 %). Folgende Patientengruppen waren nur unzureichend vertreten oder wurden aus den Studien ausgeschlossen: Patienten nach Operationen im kleinen Becken, nach Radiatio, mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen sowie mit bestimmten Herz-Kreislauf-Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.3).

In Studien mit festgelegter Dosis berichteten 62 % (25 mg), 74 % (50 mg) und 82 % (100 mg) der Patienten über eine Verbesserung ihrer Erektion gegenüber 25 % unter Placebo. In kontrollierten klinischen Studien war die Sildenafil-bedingte Abbruchrate niedrig und mit der unter Placebo vergleichbar. In allen klinischen Studien lag die Rate der Patienten, die über eine Verbesserung unter Sildenafil berichteten, je nach Patientengruppe bei: psychogene erektile Dysfunktion (84 %), gemischte erektile Dysfunktion (77 %), organisch bedingte erektile Dysfunktion (68 %), ältere Patienten (67 %), Diabetes mellitus (59 %), koronare Herzkrankheit (69 %), Hypertonie (68 %), transurethrale Prostataresektion (61 %), radikale Prostatektomie (43 %), Rückenmarksverletzungen (83 %), Depressionen (75 %). Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Sildenafil blieben in den Langzeitstudien erhalten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für VIAGRA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei erektiler Dysfunktion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Sildenafil wird schnell resorbiert. Der maximale beobachtete Plasmaspiegel wird innerhalb von 30 bis 120 Minuten (Mittel: 60 Minuten) nach oraler Gabe im nüchternen Zustand erreicht. Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt 41 % (Streuweite: 25 bis 63 %). Nach oraler Einnahme von Sildenafil nehmen AUC und C_{max} dosisproportional über den empfohlenen Dosisbereich (25 bis 100 mg) zu.

Bei Einnahme von Sildenafil zusammen mit einer Mahlzeit ist die Resorptionsrate reduziert, die t_{max} verzögert sich um 60 Minuten, während die C_{max} im Mittel um 29 % verringert ist.

Verteilung:

Das mittlere Verteilungsvolumen von Sildenafil im Steady State beträgt 105 L, was auf eine Verteilung in die Gewebe hinweist. Nach einer oralen Einzeldosis von 100 mg beträgt die mittlere maximale Gesamtplasmakonzentration von Sildenafil ca. 440 ng/ml (CV 40 %). Da Sildenafil (und sein wichtigster, im Blutkreislauf zirkulierender, N-desmethylierter Metabolit) zu 96 % an Plasmaproteine gebunden ist, ergibt sich hieraus eine mittlere maximale freie Sildenafil-Plasmakonzentration von 18 ng/ml (38 nM). Die Proteinbindung ist unabhängig von der Gesamtkonzentration des Arzneimittels.

Bei gesunden Probanden wurden 90 Minuten nach Gabe von Sildenafil (100-mg-Einzeldosis) weniger als 0,0002 % (im Mittel 188 ng) der gegebenen Menge im Ejakulat gefunden.

Biotransformation:

Sildenafil wird überwiegend hepatisch durch die mikrosomalen Isoenzyme CYP3A4 (Hauptweg) und CYP2C9 (Nebenweg) metabolisiert. Der wichtigste zirkulierende Metabolit resultiert aus der N-Desmethylierung von Sildenafil. Das Profil der Phosphodiesterase-Selektivität dieses Metaboliten ist ähnlich dem von Sildenafil und weist *in vitro* eine Hemmwirkung für PDE5 auf, die rund 50 % derjenigen der Stammsubstanz beträgt. Der Plasmaspiegel dieses Metaboliten beträgt rund 40 % der für Sildenafil beobachteten Werte. Der N-Desmethyl-Metabolit wird weiter metabolisiert, die terminale Halbwertszeit beträgt rund 4 Stunden.

Elimination:

Die gesamte Clearance von Sildenafil beträgt 41 L/h mit einer daraus resultierenden terminalen Halbwertszeit von 3 bis 5 Stunden. Nach oraler oder intravenöser Gabe wird Sildenafil nach Metabolisierung hauptsächlich über die Fäzes (rund 80 % der gegebenen oralen Dosis) und in geringerem Maße über den Urin (rund 13 % der gegebenen oralen Dosis) ausgeschieden.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen**Ältere Patienten:**

Gesunde ältere Probanden (65 Jahre oder älter) zeigten eine herabgesetzte Sildenafil-Clearance, wobei der Plasmaspiegel von Sildenafil und des aktiven N-Desmethyl-Metaboliten ungefähr 90 % höher lag als bei jüngeren gesunden Probanden (18 bis 45 Jahre). Aufgrund der altersabhängigen Veränderung der Plasmaproteinbindung lag der entsprechende Anstieg des Plasmaspiegels von freiem Sildenafil bei rund 40 %.

Nierenfunktionsstörungen:

Bei Probanden mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance = 30 bis 80 ml/min) war die Pharmakokinetik nach einer oralen Sildenafil-Einzeldosis von 50 mg unverändert.

Die mittleren Werte für AUC und C_{max} des N-Desmethyl-Metaboliten stiegen um bis zu 126 % bzw. bis zu 73 % im Vergleich zu Probanden gleichen Alters mit nicht eingeschränkter Nierenfunktion. Aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität waren diese Unterschiede nicht statistisch signifikant. Bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) war die Clearance von Sildenafil herabgesetzt und resultierte in einer Erhöhung von AUC (100 %) und C_{max} (88 %) im Vergleich zu Probanden gleichen Alters mit nicht eingeschränkter Nierenfunktion. Zusätzlich waren die AUC (200 %) und C_{max} (79 %) des N-Desmethyl-Metaboliten signifikant erhöht.

Leberfunktionsstörungen:

Bei Probanden mit leichter bis mäßiger Leberzirrhose (Child-Pugh-Klassen A

und B) war die Clearance von Sildenafil herabgesetzt, was zu einer Erhöhung von AUC (84 %) und C_{max} (47 %) führte, im Vergleich zu Probanden gleichen Alters mit nicht eingeschränkter Leberfunktion. Die Pharmakokinetik von Sildenafil bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. Pharmazeutische Angaben**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile****Tablettenkern:**

Mikrokristalline Cellulose
Calciumhydrogenphosphat-Anhydrat
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Povidon

Filmüberzug:

Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose
Titandioxid (E 171)
Brillantblau FCF Aluminiumsalz (E 133)
Macrogol-Stearat/Polyoxyl-40-Stearat
Macrogol 6000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Sildenafil® 50 mg Filmtabletten
PVC/PE/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons zu 4, 8, 10, 12 oder 20 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

APOGEPHA Arzneimittel GmbH
Kyffhäuserstr. 27
01309 Dresden
Tel.: 0351 3363 - 3
Fax: 0351 3363 - 440
info@apogepha.de
www.apogepha.de

8. Zulassungsnummer(n)

Sildenafil® 50 mg Filmtabletten:
78055.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
05. September 2012

Datum der Erteilung der Verlängerung der Zulassung: 22. Dezember 2016

10. Stand der Information

Juni 2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig