Silchemo 100 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält Sildenafilcitrat entsprechend 100 mg Sildenafil.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.
Die Silchemo 100 mg Filmtabletten sind blau, länglich und mit 100“ markiert.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Silchemo wird zur Behandlung von erwachsenen Männern mit erektiler Dysfunktion. Das ist die Unfähigkeit, eine für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion zu erreichen oder aufrechtzuerhalten.
Silchemo kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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 Silchemo zusammen mit Nahrung eingenommen wird, kann der Wirkungseintritt im Vergleich zur Nüchterneinnahme 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 bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) die Sildenafil-Clearance vermindert ist, sollte eine Dosierung von 25 mg erwogen werden. Entsprechend der Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis bei Bedarf schrittweise auf 50 mg bis 100 mg erhöht werden.

Patienten mit Leberfunktionseinschränkung

Da bei Patienten mit Leberinsuffizienz (z.B. Leberzirrhose) die Sildenafil-Clearance vermindert ist, sollte eine Dosis von 25 mg erwogen werden. Entsprechend Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis bei Bedarf schrittweise auf 50 mg bis 100 mg erhöht werden.

Kinder und Jugendliche

Silchemo 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 Dosierung 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).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Entsprechend seiner pharmakologischen Wirkung auf den Stickstoffmonoxid-zyklischen- 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.
Mittel 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 folgenden Patienten 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 bedingter degenerativer Retinaerkrankung 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 zugrunde liegende Ursachen mittels Anamnese und körperlicher Untersuchung ermittelt werden.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Vor dem Beginn jeglicher Behandlung einer 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 Ausflusstraktes (z.B. Aortenstenose, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie) oder Patienten mit dem seltenen Syndrom der Multisystematrophie, das sich in einer schweren Störung der autonomen Blutdruckkontrolle manifestiert.

Silchemo potenziert die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten (siehe Abschnitt 4.3).

Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, plötzlicher Herztod, ventrikuläre Arrhythmie, zerebrovaskuläre Blutung, transitorische ischämische Attacke, Hypertonie und Hypotonie, wurden nach der Markteinführung im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch von Sildenafil gemeldet. Die meisten dieser Patienten, aber nicht alle, hatten vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren. Für viele Ereignisse wurde gemeldet, dass sie während oder kurz nach dem Geschlechtsverkehr auftraten, und für einige wenige, dass sie kurz nach dem Gebrauch von Sildenafil ohne sexuelle Aktivität auftraten. Es ist unmöglich zu entscheiden, ob diese Ereignisse direkt mit diesen Faktoren oder mit anderen Faktoren zusammenhängen.

Priapismus

Die Behandlung einer erektilen Dysfunktion, auch mit Sildenafil, sollte dann mit Vorsicht erfolgen, wenn anatomische Penismissbildungen wie Angulation, 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 Gewebeschädigung im Penis und dauerhaftem Potenzverlust führen.

Gleichzeitige Anwendung von anderen PDE5-Hemmern oder anderen Behandlungsmethoden 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 anderen Behandlungen einer erektilen Dysfunktion vor. Die Anwendung solcher Kombinationen wird daher nicht empfohlen.

Auswirkungen auf das Sehvermögen

Fälle von Sehstörungen sind in Zusammenhang mit der Einnahme von Sildenafil und anderen PDE5- Hemmern spontan berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Fälle von nicht arteriitischer anteriorer ischämischer Optikusneuropathie (NAION), einer seltenen Erkrankung, sind in Zusammenhang mit der Einnahme von Sildenafil und anderen PDE5-Hemmern berichtet worden, sowohl spontan erfasst als auch in einer Anwendungsbeobachtung (siehe Abschnitt 4.8). Patienten müssendarüber aufgeklärt werden, dass sie beim Auftreten einer plötzlichen Sehstörung Silchemo 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 Alphablockern

Wenn Patienten unter Alphablocker-Therapie Sildenafil erhalten, ist Vorsicht geboten, da eine gleichzeitige Anwendung bei einigen wenigen empfindlichen Personen zu symptomatischer Hypotonie führen kann (siehe Abschnitt 4.5). Am wahrscheinlichsten tritt diese innerhalb von 4 Stunden nach der 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 Initialdosis 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 Silchemo nicht indiziert.

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 Ketoconazol, 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 im Steady State (2-mal täglich 500 mg), der ein hochpotenter P450-Hemmstoff ist, und Sildenafil (100 mg Einzeldosis) bewirkte eine 300%ige (vierfache) Steigerung der Sildenafil Cmax und eine 1.000%ige (11fache) 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 Effekten 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 (3-mal täglich 1200 mg) und von Sildenafil (100 mg Einzeldosis) bewirkte eine 140%ige Steigerung der Sildenafil Cmax 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 (2-mal täglich 500 mg für 5 Tage) wurde die systemische Sildenafil-Exposition (AUC) um 182% gesteigert. Bei gesunden männlichen Probanden konnte ein 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 nicht nachgewiesen werden. Cimetidin (800 mg), ein Cytochrom-P450-Hemmstoff und unspezifischer CYP3A4-Hemmstoff, bewirkte eine 56%ige Steigerung der Sildenafil-Plasmaspiegel, wenn es gesunden Probanden gleichzeitig mit Sildenafil (50 mg) gegeben wurde.

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

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

Obwohl spezifische Interaktionsstudien nicht für alle Arzneimittel durchgeführt wurden, erbrachte 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, Ca-Antagonisten, Betablockern oder Substanzen, die den CYP450-Stoffwechsel induzieren (wie Rifampicin, Barbituraten). 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 der Cmax 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. Auf Grund 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 (IC50 >150 µM). Angesichts der maximalen Plasmaspiegel von Sildenafil nach empfohlener Dosierung von etwa 1 µM erscheint es unwahrscheinlich, dass Silchemo die Clearance von Substraten dieser Isoenzyme verändert.

Es liegen keine Daten hinsichtlich Wechselwirkungen zwischen Sildenafil und unspezifischen Phosphodiesteraseinhibitoren 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).

Wenn Patienten unter Alphablocker-Therapie gleichzeitig Sildenafil erhalten, kann dies bei einigen wenigen empfindlichen Personen zu symptomatischer Hypotonie führen. Am wahrscheinlichsten tritt diese innerhalb von 4 Stunden nach der 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) gezeigt, die beide durch CYP2C9 verstoffwechselt werden.

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

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

Bei gepoolter Analyse der Patientengruppe, die eine antihypertensive Medikation mit folgenden Substanzklassen: Diuretika, Betarezeptorenblocker, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, andere Antihypertensiva (direkte Vasodilatatoren und zentral wirksame Antihypertensiva), Ganglienblocker, Ca-Antagonisten und Alpharezeptorenblocker erhielten, ergab sich kein Unterschied des Nebenwirkungsprofils zwischen Patienten, die zusätzlich Sildenafil, und Patienten, die zusätzlich Placebo erhielten. 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 beobachtet wurde nach alleiniger Gabe von Sildenafil an gesunde Probanden (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).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für die Behandlung von Frauen ist Silchemo nicht indiziert.

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

In Reproduktionsstudien bei 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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Silchemo beruht auf 9570 Patienten aus 74 doppelblinden placebokontrollierten klinischen Studien. Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen bei den mit Sildenafil behandelten Patienten in klinischen Studien waren Kopfschmerzen, Flush, Dyspepsie, verstopfte Nase, Schwindel, Übelkeit, Hitzewallung, 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 Zulassung gemeldet und so in der Sicherheitsdatenbank erfasst werden, können die Häufigkeiten für diese Nebenwirkungen nicht zuverlässig bestimmt werden.

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 (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1000 bis <1/100), selten (≥1/10 000 bis <1/1000)) angeführt.
Zusätzlich wird die Häufigkeit von medizinisch relevanten Nebenwirkungen, die aus der Post-Marketing-Überwachung berichtet wurden, mit “nicht bekannt" angegeben. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: 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.

Systemorgan-klasse	***Sehr häufig(≥1/10)***	***Häufig (≥1/100,< 1/10)***	***Gelegentlich (≥1/1.000,< 1/100)***	***Selten (≥1/10.000,< 1/1.000)***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Rhinitis	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel	Somnolenz, Hypästhesie	Schlaganfall, Transitorische ischämische Attacke, Krampfanfall,* Rezidivierend Krampfanfälle,* Synkope
Augenerkrankungen		Veränderungen des Farbsehens**, Sehstörungen, verschwommenes Sehen	Tränenfluss-störungen***, Augenschmerzen, Photophobie, Photopsie, Okuläre Hyperämie, Visuelles Leuchten, Konjunktivitis	Nicht arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION),* Retinaler Gefässverschluss,* Netzhautblutung, Arteriosklerotische Retinopathie, Erkrankung der Retina, Glaukom, Gesichtsfelddefekt, Doppeltsehen, Sehschärfe vermindert, Myopie, Asthenopie, Mouches volantes, Iriserkrankung, Mydriasis, Farbsäume, Augenödem, Schwellung des Auges, Augenerkrankung, Bindehauthyperämie, Augenreizung, Anomale Sinnesempfin-dung des Auges, Augenlidödem, Skleraverfärbung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo, Tinnitus	Taubheit
Herzerkrankungen			Tachykardie, Palpitationen	Plötzlicher Herztod,* Herzinfarkt, Ventrikuläre Arrhythmie,* Vorhofflimmern, instabile Angina pectoris
Gefässerkrankungen		Flush, Hitzewallung	Hypertonie, Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des		Verstopfte Nase	Epistaxis, Sinus-Sekretstauung	Engegefühl des Halses, Nasenödeme,

Brustraums und Mediastinums				trockene Nasenschleimhaut
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Dyspepsie	Gastroösophageale Refluxerkrankung, Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch, Trockener Mund	Orale Hypästhesia
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ausschlag	Syndrom Stevens-Johnson,* toxische epidermale Nekrolyse*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Hämaturie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Penisblutung Priapismus,* Hämatospermie, prolongierte Erektion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs ort			Brustschmerzen Müdigkeit Wärmegefühl	Reizbarkeit
Untersuchungen			erhöhte Herzfrequenz	

* Wurde nur während der Überwachung nach Markteinführung beschrieben
** Veränderungen des Farbsehens: Chloropsie, Chromatopsie, Zyanopsie, Erythropsie und Xanthopsie
*** Tränenflussstörungen: Trockenes Auge, Erkrankungen des Tränenapparates, Tränensekretion verstärkt

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 über anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

In Studien erhielten gesunde Probanden Einzeldosen bis zu 800 mg. Die hierbei beobachteten Nebenwirkungen waren ähnlich wie die bei niedrigeren Dosen, lediglich Inzidenz und Schweregrad waren erhöht. Dosierungen 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. Auf natürliche Weise, d.h. durch sexuelle Stimulation, wird die gestörte Erektionsfähigkeit durch eine Steigerung des Bluteinstroms in den Penis wiederhergestellt.
Der für die Erektion des Penis verantwortliche physiologische Mechanismus schließt die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) im Corpus cavernosum während der sexuellen Stimulation ein. Das Stickstoffmonoxid aktiviert das Enzym Guanylatcyclase, was zu erhöhten Spiegeln an zyklischem Guanosinmonophosphat (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-Stoffwechselweges stattfindet, bewirkt die PDE5-Hemmung durch Sildenafil erhöhte 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 zeigten, dass Sildenafil für die PDE5, die am Erektionsprozess beteiligt ist, selektiv ist. Es wirkt stärker auf PDE5 als auf andere bekannte Phosphodiesterase-Isoenzyme. Gegenüber der PDE6, die an dem Phototransduktionsprozess in der Retina beteiligt ist, hat Sildenafil eine zehnfach höhere Selektivität. Bei den maximalen empfohlenen Dosierungen zeigt sich eine 80fach höhere Selektivität gegenüber PDE1 und eine über 700fach höhere Selektivität gegenüber PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 und 11. Sildenafil hat insbesondere eine mehr als 4.000fach 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 auf sexuelle Stimulation eine Erektion auslösen kann. Eine Untersuchung mittels Penis-Plethysmographie (RigiScan) bei nüchternen Patienten zeigte, dass 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) die Wirkung eintrat. In einer weiteren RigiScan- Untersuchung konnte Sildenafil noch 4 bis 5 Stunden nach oraler Einnahme auf sexuelle Stimulation eine Erektion auslösen.

Sildenafil bewirkt eine geringe und vorübergehende Reduktion des Blutdrucks, die in den moisten 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, diastolisch 5,5 mmHg. Diese Blutdrucksenkung spiegelt den vasodilatatorischen Effekt von Sildenafil wider, möglicherweise aufgrund erhöhter cGMP-Spiegel 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 Einmalgabe von 100 mg Sildenafil bei 14 Patienten mit schwerer (>70%ige Stenose mindestens einer Koronararterie) koronarer Herzkrankheit (KHK) nahm der mittlere systolische und diastolische Blutdruck in Ruhe im Vergleich mit 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 stenosierten Koronararterien.

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

Leichte und vorübergehende Veränderungen des Farbsehens (Blau/Grün) wurden bei einigen Studienteilnehmern durch den Farnsworth-Munsell-100-Farben-Test eine Stunde nach Einnahme von 100 mg beobachtet, zwei Stunden nach Einnahme waren diese Veränderungen nicht mehr nachweisbar. Der vermutete Mechanismus für diese Veränderung des Farbensehens bezieht sich auf die Hemmung der PDE6, die bei dem Phototransduktionsprozess der Retina eine Rolle spielt.

Sildenafil übt keinen Einfluss auf die Sehschärfe oder das Kontrastsehen aus. In einer kleinen, plazebokontrollierten Untersuchung bei neun Patienten mit dokumentierter, altersbedingter Makuladegeneration im Frühstadium zeigte Sildenafil als 100-mg-Einmaldosis in den durchgeführten Sehtests (Sehschärfe, Amsler Gitter, Lichtertest, Humphrey-Perimeter und Photostress-Test) keine 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 8000 Patienten im Alter von 19 bis 87 Jahren gegeben, 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%), Rückenmarkverletzungen (0,6%), Depressionen (5,2%), transurethraler Resektion der Prostata (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 Dosierung 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 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 Resektion der Prostata (61%), radikale Prostatektomie (43%), Rückenmarkverletzungen (83%), Depressionen (75%). Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Sildenafil blieb in den Langzeitstudien erhalten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Sildenafil enthält, 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. Die maximalen beobachteten Plasmaspiegel werden innerhalb von 30 und bis 120 Minuten (Mittel: 60 Minuten) nach oraler Gabe im nüchternen Zustand erreicht. Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt 41% (Streubreite: 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 Einmalgabe von 100 mg beträgt die mittlere maximale Gesamt-Plasmakonzentration 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 N-Demethylierung 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. Die Plasmaspiegel dieses Metaboliten betragen rund 40% der für Sildenafil beobachteten Werte. Der N-Desmethyl-Metabolit wird weiter verstoffwechselt, 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 Gebe wird Sildenafil nach Metabolisierung hauptsächlich über die Fäzes (rund 80% der gegebenen oralen Dosis) und in geringerem Maße renal (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 die Plasmaspiegel von Sildenafil und des aktiven N-Desmethyl-Metaboliten ungefähr 90% höher lagen als bei jüngeren gesunden Probanden (18 bis 45 Jahre). Aufgrund der altersabhängigen Veränderung der Plasmaproteinbindung lag der entsprechende Anstieg der Plasmaspiegel 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 des N-Desmethyl-Metaboliten stiegen um 126% bzw. 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 Erhöhungen von AUC (100%) und C_{max} (88%) im Vergleich zu Probanden gleichen Alters mit nicht eingeschränkter Nierenfunktion. Zusätzlich waren die AUC (79%) und C_{max} (200%) des N-Desmethyl-Metaboliten signifikant erhöht.

Leberfunktionsstörungen:

Bei Probanden mit leichter bis mäßiger Leberzirrhose (Child-Pugh-Klassifikation A und B) war die Clearance von Sildenafil herabgesetzt, was zu Erhöhungen 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:
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat
Hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Filmüberzug:
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 6000
Talkum
Indigocarmin,
Aluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC / Aluminium Blister.
Packungsgrößen: 4, 8, 12.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Laboratorios LICONSA, S.A.
Gran Vía Carlos III 98, 7. Stock
08028 Barcelona
Spanien

8. Zulassungsnummer

1–30752

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

21. September 2011.

10. Stand der Information

September 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:
Rezept- und apothekenpflichtig.