

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

VIAGRA 25 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 25 mg Sildenafil als Citrat.  
Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Die 25-mg Tabletten sind gerundete, rautenförmige Tabletten mit blauem Filmüberzug. Sie sind auf einer Seite mit „PFIZER“ und auf der anderen mit „VGR 25“ gekennzeichnet.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung der Erektile Dysfunktion. Das ist die Unfähigkeit, eine für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion zu erreichen oder aufrechtzuerhalten.

VIAGRA kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt.

Für die Behandlung von Frauen ist VIAGRA nicht indiziert.

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Zur oralen Anwendung.

#### **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 VIAGRA zusammen mit Nahrung eingenommen wird, kann der Wirkungseintritt im Vergleich zur Nüchterneinnahme verzögert sein (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften - Resorption).

#### **Anwendung bei älteren Patienten**

Da die Sildenafil-Clearance bei älteren Patienten reduziert ist (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften), sollte bei erstmaliger Anwendung die Dosis 25 mg betragen. Entsprechend der Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis auf 50 mg und dann auf 100 mg erhöht werden.

#### **Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion**

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 auf 50 mg und dann auf 100 mg erhöht werden.

## **Anwendung bei eingeschränkter Leberfunktion**

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 auf 50 mg und dann auf 100 mg erhöht werden.

## **Anwendung bei Kindern**

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

## **Anwendung bei Patienten, die andere Medikamente anwenden**

Mit Ausnahme von Ritonavir, für das eine gleichzeitige Gabe von Sildenafil nicht angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und spezielle Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), 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 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

## **4.3 Gegenanzeigen**

Entsprechend seiner pharmakologischen Wirkung auf den Stickstoffmonoxid-zyklischen-Guanosinmonophosphat (cGMP)-Stoffwechsel (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften) 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 Erektile 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 folgenden Patienten wurde die Sicherheit von Sildenafil nicht untersucht, daher ist die Anwendung kontraindiziert, bis weitere Daten vorliegen: 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).

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Inhaltsstoffe.

## **4.4 Warnhinweise und spezielle Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

Vor dem Beginn jeglicher Behandlung einer Erektile 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 Pharmakodynamische Eigenschaften). 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, hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie) oder Patienten mit dem seltenen Syndrom der Multisystematrophie, das sich in einer schweren Störung der autonomen Blutdruckkontrolle manifestiert.

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

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 VIAGRA 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 VIAGRA ohne sexuelle Aktivität auftraten. Es ist unmöglich zu entscheiden, ob diese Ereignisse direkt mit diesen Faktoren oder mit anderen Faktoren zusammenhängen.

Die Behandlung einer Erektile 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 Sichelzellenanämie, Plasmozytom, Leukämie).

Es liegen keine Studien zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Sildenafil in Kombination mit anderen Behandlungen einer Erektile Dysfunktion vor. Die Anwendung solcher Kombinationen wird daher nicht empfohlen.

Eine gleichzeitige Gabe von Sildenafil und Ritonavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

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 Verabreichung 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.

## **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 werden.

#### ***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 Nebenwirkungen 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  $C_{max}$  und eine 1.000 %ige (11fache) Steigerung der Sildenafil Plasma AUC. Nach 24 Stunden waren 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 Warnhinweise und spezielle Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), und in jedem Fall sollte die maximale Sildenafil-Dosis 25 mg in 48 Stunden nicht 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  $C_{\max}$  und eine 210 %ige Steigerung der Sildenafil Plasma AUC. Sildenafil hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Saquinavir (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung). 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 spezifischen 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 Freiwilligen 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 Freiwilligen gleichzeitig mit Sildenafil (50 mg) gegeben wurde.

Grapefruitsaft kann als schwacher Hemmstoff des CYP3A4-Stoffwechsels in der Darmwand 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 Gabe von CYP2C9-Inhibitoren (wie Tolbutamid, Warfarin, Phenytoin), CYP2D6-Inhibitoren (wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, 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).

### **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 ( $IC_{50} > 150 \text{ microM}$ ). Angesichts der maximalen Plasmaspiegel von Sildenafil nach empfohlener Dosierung von etwa 1 microM erscheint es unwahrscheinlich, dass VIAGRA 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:***

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 Vasodilatoren und zentral wirksame Antihypertensiva), Ganglienblocker, Ca-Antagonisten und Alpharezeptorenblocker erhielten, ergab sich kein Unterschied des Nebenwirkungsprofils bei den Patienten, die zusätzlich zu dieser Medikation Sildenafil oder

Plazebo 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 Pharmakodynamische Eigenschaften).

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

Entsprechend seiner pharmakologischen Wirkung auf den Stickstoffmonoxid-cGMP-Stoffwechsel (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften) 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 Gegenanzeigen).

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Für die Behandlung von Frauen ist VIAGRA nicht indiziert.

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

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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 VIAGRA reagieren, bevor sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Folgende Nebenwirkungen (Inzidenz > 1 %) wurden aus klinischen Studien berichtet, in denen Patienten mit den empfohlenen Dosierungen behandelt worden waren:

**Herz-Kreislauf:** Kopfschmerz (12,8 %), Flush (10,4 %), Schwindel (1,2 %)

**Verdauungstrakt:** Dyspepsie (4,6 %)

**Atmungsorgane:** Verstopfung der Nase (1,1 %)

**Sinnesorgane:** Sehstörungen (1,9 %; leicht und vorübergehend; zumeist Veränderungen des Farbensehens, auch erhöhte Lichtempfindlichkeit und unscharfes Sehen)

In Studien mit festgelegter Dosierung traten Dyspepsie (12 %) und Sehstörungen (11 %) bei Gabe von 100 mg häufiger auf als bei niedrigeren Dosierungen.

Weiterhin gab es Berichte von Muskelschmerzen in den Fällen, in denen Sildenafil häufiger als empfohlen eingenommen wurde.

Die Nebenwirkungen waren leichter bis mäßiger Natur, Inzidenz und Schweregrad nahmen mit steigender Dosierung zu.

**In der Post-Marketing-Überwachung** wurden folgende unerwünschten Ereignisse berichtet:

**Gesamter Körper:** Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Hautausschläge)

**Herz-Kreislauf:** Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, plötzlicher Herztod, ventrikuläre Arrhythmie, zerebrovaskuläre Blutung, transitorische ischämische Attacke, Hypertonie, Hypotonie, Synkope, Tachykardie und Palpitationen wurden nach der Markteinführung im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch von VIAGRA gemeldet.

Selten gingen Spontanberichte über hypotensive Ereignisse nach dem Gebrauch von Sildenafil in Kombination mit Alpha-2-Rezeptorenblockern ein.

**Magen-Darm-Trakt:** Erbrechen

**Harn- und Geschlechtsorgane:** Prolongierte Erektion und/oder Priapismus.

**Sinnesorgane:** Augenbeeinträchtigungen: Augenschmerzen und Augenrötung/blutunterlaufene Augen.

#### 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

Stoff- oder Indikationsgruppe: Arzneimittel zur Behandlung der Erektile Dysfunktion. ATC Code: G04B E03.

Sildenafil stellt eine orale Behandlung der Erektile 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.

*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 10fach 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.

In 2 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 - 37 Minuten) die Wirkung eintrat. In einer weiteren RigiScan®-Untersuchung

konnte Sildenafil noch 4 - 5 Stunden nach oraler Einnahme auf sexuelle 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 oraler 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. Einzeldosen von bis zu 100 mg Sildenafil zeigten bei gesunden Probanden keine klinisch relevanten EKG-Veränderungen.

Leichte und vorübergehende Veränderungen des Farbsehens (Blau/Grün) wurden bei einigen Studienteilnehmern durch den Farnsworth-Munsell-100-Farben-Test 1 Stunde nach Einnahme von 100 mg beobachtet, 2 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 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 9 Patienten mit dokumentierter, altersbedingter Makulardegeneration 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 Verabreichung von 100 mg Sildenafil an gesunde Probanden wurden keine Effekte auf Motilität oder Morphologie der Spermien festgestellt.

### **Weitere Informationen über klinische Studien**

Sildenafil wurde in klinischen Studien an mehr als 3.000 Patienten im Alter von 19 bis 87 Jahren verabreicht, wobei folgende Patientengruppen vertreten waren: Ältere Patienten (21 %), Patienten mit Hypertonie (24 %), Diabetes mellitus (16 %), koronarer Herzkrankheit und anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen (14 %), Hyperlipidämie (14 %), Rückenmarkverletzungen (6 %), Depressionen (5 %), transurethraler Resektion der Prostata (5 %) und radikaler Prostatektomie (4 %). 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 Gegenanzeigen).

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 Plazebo. In kontrollierten klinischen Studien war die Sildenafil-bedingte Abbruchrate niedrig und der unter Plazebo 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.

## **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 - 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 Applikation von Sildenafil (100 mg Einzeldosis) weniger als 0,0002 % (im Mittel 188 ng) der verabreichten Menge im Ejakulat gefunden.

### **Metabolisierung**

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 der 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 Applikation wird Sildenafil nach Metabolisierung hauptsächlich über die Fäzes (rund 80 % der verabreichten oralen Dosis) und in geringerem Maße renal (rund 13 % der verabreichten 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 %.

#### **Patienten mit Nierenfunktionsstörungen**

Bei Probanden mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance = 30 - 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 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.

#### **Patienten mit 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**

Die präklinische Datenlage ergibt keinen Hinweis auf eine besondere Gefährdung des Menschen. Basis hierfür sind die üblichen Untersuchungen zur Bestimmung der Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Dosierung, Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Hilfsstoffe**

Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat.

Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Lactose, Triacetin, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132).

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Keine bekannt.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre.

### **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung lagern, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aclar/Aluminiumfolie-Durchdrückpackungen in Schachteln zu 1, 4, 8 oder 12 Tabletten.

### **6.6 Hinweise für die Handhabung**

Es sind keine besonderen Hinweise erforderlich.

## **7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**

Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich

## **8. NUMMER(N) IM ARZNEIMITTELREGISTER DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFT**

EU/1/98/077/001-004

## **9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

14. September 1998

## **10. STAND DER INFORMATION**

## **1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

VIAGRA 50 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 50 mg Sildenafil als Citrat.  
Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Die 50-mg Tabletten sind gerundete, rautenförmige Tabletten mit blauem Filmüberzug. Sie sind auf einer Seite mit „PFIZER“ und auf der anderen mit „VGR 50“ gekennzeichnet.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung der Erektile Dysfunktion. Das ist die Unfähigkeit, eine für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion zu erreichen oder aufrechtzuerhalten.

VIAGRA kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt.

Für die Behandlung von Frauen ist VIAGRA nicht indiziert.

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Zur oralen Anwendung.

#### **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 VIAGRA zusammen mit Nahrung eingenommen wird, kann der Wirkungseintritt im Vergleich zur Nüchterneinnahme verzögert sein (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften - Resorption).

#### **Anwendung bei älteren Patienten**

Da die Sildenafil-Clearance bei älteren Patienten reduziert ist (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften), sollte bei erstmaliger Anwendung die Dosis 25 mg betragen. Entsprechend der Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis auf 50 mg und dann auf 100 mg erhöht werden.

#### **Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion**

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 auf 50 mg und dann auf 100 mg erhöht werden.

## **Anwendung bei eingeschränkter Leberfunktion**

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 auf 50 mg und dann auf 100 mg erhöht werden.

## **Anwendung bei Kindern**

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

## **Anwendung bei Patienten, die andere Medikamente anwenden**

Mit Ausnahme von Ritonavir, für das eine gleichzeitige Gabe von Sildenafil nicht angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und spezielle Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), 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 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

## **4.3 Gegenanzeigen**

Entsprechend seiner pharmakologischen Wirkung auf den Stickstoffmonoxid-zyklischen-Guanosinmonophosphat (cGMP)-Stoffwechsel (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften) 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 Erektile 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 folgenden Patienten wurde die Sicherheit von Sildenafil nicht untersucht, daher ist die Anwendung kontraindiziert, bis weitere Daten vorliegen: 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).

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Inhaltsstoffe.

## **4.4 Warnhinweise und spezielle Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

Vor dem Beginn jeglicher Behandlung einer Erektile 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 Pharmakodynamische Eigenschaften). 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, hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie) oder Patienten mit dem seltenen Syndrom der Multisystematrophie, das sich in einer schweren Störung der autonomen Blutdruckkontrolle manifestiert.

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

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 VIAGRA 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 VIAGRA ohne sexuelle Aktivität auftraten. Es ist unmöglich zu entscheiden, ob diese Ereignisse direkt mit diesen Faktoren oder mit anderen Faktoren zusammenhängen.

Die Behandlung einer Erektile 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 Sichelzellenanämie, Plasmozytom, Leukämie).

Es liegen keine Studien zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Sildenafil in Kombination mit anderen Behandlungen einer Erektile Dysfunktion vor. Die Anwendung solcher Kombinationen wird daher nicht empfohlen.

Eine gleichzeitige Gabe von Sildenafil und Ritonavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

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 Verabreichung 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.

## **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 werden.

#### ***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 Nebenwirkungen 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  $C_{\max}$  und eine 1.000 %ige (11fache) Steigerung der Sildenafil Plasma AUC. Nach 24 Stunden waren 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 Warnhinweise und spezielle Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), und in jedem Fall sollte die maximale Sildenafil-Dosis 25 mg in 48 Stunden nicht 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  $C_{\max}$  und eine 210 %ige Steigerung der Sildenafil Plasma AUC. Sildenafil hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Saquinavir (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung). 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 spezifischen 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 Freiwilligen 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 Freiwilligen gleichzeitig mit Sildenafil (50 mg) gegeben wurde.

Grapefruitsaft kann als schwacher Hemmstoff des CYP3A4-Stoffwechsels in der Darmwand 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 Gabe von CYP2C9-Inhibitoren (wie Tolbutamid, Warfarin, Phenytoin), CYP2D6-Inhibitoren (wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, 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).

### **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 ( $IC_{50} > 150 \text{ microM}$ ). Angesichts der maximalen Plasmaspiegel von Sildenafil nach empfohlener Dosierung von etwa 1 microM erscheint es unwahrscheinlich, dass VIAGRA 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:***

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 Vasodilatoren und zentral wirksame Antihypertensiva), Ganglienblocker, Ca-Antagonisten und Alpharezeptorenblocker erhielten, ergab sich kein Unterschied des Nebenwirkungsprofils bei den Patienten, die zusätzlich zu dieser Medikation Sildenafil oder

Plazebo 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 Pharmakodynamische Eigenschaften).

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

Entsprechend seiner pharmakologischen Wirkung auf den Stickstoffmonoxid-cGMP-Stoffwechsel (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften) 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 Gegenanzeigen).

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Für die Behandlung von Frauen ist VIAGRA nicht indiziert.

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

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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 VIAGRA reagieren, bevor sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Folgende Nebenwirkungen (Inzidenz > 1 %) wurden aus klinischen Studien berichtet, in denen Patienten mit den empfohlenen Dosierungen behandelt worden waren:

**Herz-Kreislauf:** Kopfschmerz (12,8 %), Flush (10,4 %), Schwindel (1,2 %)

**Verdauungstrakt:** Dyspepsie (4,6 %)

**Atmungsorgane:** Verstopfung der Nase (1,1 %)

**Sinnesorgane:** Sehstörungen (1,9 %; leicht und vorübergehend; zumeist Veränderungen des Farbensehens, auch erhöhte Lichtempfindlichkeit und unscharfes Sehen)

In Studien mit festgelegter Dosierung traten Dyspepsie (12 %) und Sehstörungen (11 %) bei Gabe von 100 mg häufiger auf als bei niedrigeren Dosierungen.

Weiterhin gab es Berichte von Muskelschmerzen in den Fällen, in denen Sildenafil häufiger als empfohlen eingenommen wurde.

Die Nebenwirkungen waren leichter bis mäßiger Natur, Inzidenz und Schweregrad nahmen mit steigender Dosierung zu.

**In der Post-Marketing-Überwachung** wurden folgende unerwünschten Ereignisse berichtet:

**Gesamter Körper:** Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Hautausschläge)

**Herz-Kreislauf:** Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, plötzlicher Herztod, ventrikuläre Arrhythmie, zerebrovaskuläre Blutung, transitorische ischämische Attacke, Hypertonie, Hypotonie, Synkope, Tachykardie und Palpitationen wurden nach der Markteinführung im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch von VIAGRA gemeldet.

Selten gingen Spontanberichte über hypotensive Ereignisse nach dem Gebrauch von Sildenafil in Kombination mit Alpha-2-Rezeptorenblockern ein.



**Magen-Darm-Trakt:** Erbrechen

**Harn- und Geschlechtsorgane:** Prolongierte Erektion und/oder Priapismus.

**Sinnesorgane:** Augenbeeinträchtigungen: Augenschmerzen und Augenrötung/blutunterlaufene Augen.

#### 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

Stoff- oder Indikationsgruppe: Arzneimittel zur Behandlung der Erektile Dysfunktion. ATC Code: G04B E03.

Sildenafil stellt eine orale Behandlung der Erektile 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.

*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 10fach 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.

In 2 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 - 37 Minuten) die Wirkung eintrat. In einer weiteren RigiScan®-Untersuchung

konnte Sildenafil noch 4 - 5 Stunden nach oraler Einnahme auf sexuelle 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 oraler 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. Einzeldosen von bis zu 100 mg Sildenafil zeigten bei gesunden Probanden keine klinisch relevanten EKG-Veränderungen.

Leichte und vorübergehende Veränderungen des Farbsehens (Blau/Grün) wurden bei einigen Studienteilnehmern durch den Farnsworth-Munsell-100-Farben-Test 1 Stunde nach Einnahme von 100 mg beobachtet, 2 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 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 9 Patienten mit dokumentierter, altersbedingter Makulardegeneration 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 Verabreichung von 100 mg Sildenafil an gesunde Probanden wurden keine Effekte auf Motilität oder Morphologie der Spermien festgestellt.

### **Weitere Informationen über klinische Studien**

Sildenafil wurde in klinischen Studien an mehr als 3.000 Patienten im Alter von 19 bis 87 Jahren verabreicht, wobei folgende Patientengruppen vertreten waren: Ältere Patienten (21 %), Patienten mit Hypertonie (24 %), Diabetes mellitus (16 %), koronarer Herzkrankheit und anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen (14 %), Hyperlipidämie (14 %), Rückenmarkverletzungen (6 %), Depressionen (5 %), transurethraler Resektion der Prostata (5 %) und radikaler Prostatektomie (4 %). 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 Gegenanzeigen).

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.

## **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 - 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 Applikation von Sildenafil (100 mg Einzeldosis) weniger als 0,0002 % (im Mittel 188 ng) der verabreichten Menge im Ejakulat gefunden.

## **Metabolisierung**

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 der 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 Applikation wird Sildenafil nach Metabolisierung hauptsächlich über die Fäzes (rund 80 % der verabreichten oralen Dosis) und in geringerem Maße renal (rund 13 % der verabreichten 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 %.

### **Patienten mit Nierenfunktionsstörungen**

Bei Probanden mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance = 30 - 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 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.

### **Patienten mit 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**

Die präklinische Datenlage ergibt keinen Hinweis auf eine besondere Gefährdung des Menschen. Basis hierfür sind die üblichen Untersuchungen zur Bestimmung der Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Dosierung, Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Hilfsstoffe**

Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat.

Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Lactose, Triacetin, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132).

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Keine bekannt.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre.

### **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung lagern, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aclar/Aluminiumfolie-Durchdrückpackungen in Schachteln zu 1, 4, 8 oder 12 Tabletten.

### **6.6 Hinweise für die Handhabung**

Es sind keine besonderen Hinweise erforderlich.

## **7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**

Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich

## **8. NUMMER(N) IM ARZNEIMITTELREGISTER DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFT**

EU/1/98/077/005-008

## **9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

14. September 1998

## **10. STAND DER INFORMATION**

## **1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

VIAGRA 100 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 100 mg Sildenafil als Citrat.  
Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Die 100-mg-Tabletten sind gerundete, rautenförmige Tabletten mit blauem Filmüberzug. Sie sind auf einer Seite mit „PFIZER“ und auf der anderen mit „VGR 100“ gekennzeichnet.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung der Erektile Dysfunktion. Das ist die Unfähigkeit, eine für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion zu erreichen oder aufrechtzuerhalten.

VIAGRA kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt.

Für die Behandlung von Frauen ist VIAGRA nicht indiziert.

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Zur oralen Anwendung.

#### **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 VIAGRA zusammen mit Nahrung eingenommen wird, kann der Wirkungseintritt im Vergleich zur Nüchterneinnahme verzögert sein (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften - Resorption).

#### **Anwendung bei älteren Patienten**

Da die Sildenafil-Clearance bei älteren Patienten reduziert ist (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften), sollte bei erstmaliger Anwendung die Dosis 25 mg betragen. Entsprechend der Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis auf 50 mg und dann auf 100 mg erhöht werden.

#### **Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion**

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 auf 50 mg und dann auf 100 mg erhöht werden.

## **Anwendung bei eingeschränkter Leberfunktion**

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 auf 50 mg und dann auf 100 mg erhöht werden.

## **Anwendung bei Kindern**

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

## **Anwendung bei Patienten, die andere Medikamente anwenden**

Mit Ausnahme von Ritonavir, für das eine gleichzeitige Gabe von Sildenafil nicht angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4 Warnhinweise und spezielle Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), 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 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

### **4.3 Gegenanzeigen**

Entsprechend seiner pharmakologischen Wirkung auf den Stickstoffmonoxid-zyklischen-Guanosinmonophosphat (cGMP)-Stoffwechsel (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften) 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 Erektile 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 folgenden Patienten wurde die Sicherheit von Sildenafil nicht untersucht, daher ist die Anwendung kontraindiziert, bis weitere Daten vorliegen: 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).

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Inhaltsstoffe.

### **4.4 Warnhinweise und spezielle Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

Vor dem Beginn jeglicher Behandlung einer Erektile 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 Pharmakodynamische Eigenschaften). 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, hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie) oder Patienten mit dem seltenen Syndrom der Multisystematrophie, das sich in einer schweren Störung der autonomen Blutdruckkontrolle manifestiert.

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

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 VIAGRA 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 VIAGRA ohne sexuelle Aktivität auftraten. Es ist unmöglich zu entscheiden, ob diese Ereignisse direkt mit diesen Faktoren oder mit anderen Faktoren zusammenhängen.

Die Behandlung einer Erektile 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 Sichelzellenanämie, Plasmozytom, Leukämie).

Es liegen keine Studien zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Sildenafil in Kombination mit anderen Behandlungen einer Erektile Dysfunktion vor. Die Anwendung solcher Kombinationen wird daher nicht empfohlen.

Eine gleichzeitige Gabe von Sildenafil und Ritonavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

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 Verabreichung 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.

## **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 werden.

#### ***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 Nebenwirkungen 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  $C_{\max}$  und eine 1.000 %ige (11fache) Steigerung der Sildenafil Plasma AUC. Nach 24 Stunden waren 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 Warnhinweise und spezielle Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), und in jedem Fall sollte die maximale Sildenafil-Dosis 25 mg in 48 Stunden nicht 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  $C_{\max}$  und eine 210 %ige Steigerung der Sildenafil Plasma AUC. Sildenafil hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Saquinavir (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung). 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 spezifischen 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 Freiwilligen 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 Freiwilligen gleichzeitig mit Sildenafil (50 mg) gegeben wurde.

Grapefruitsaft kann als schwacher Hemmstoff des CYP3A4-Stoffwechsels in der Darmwand 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 Gabe von CYP2C9-Inhibitoren (wie Tolbutamid, Warfarin, Phenytoin), CYP2D6-Inhibitoren (wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, 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).

### **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 ( $IC_{50} > 150 \text{ microM}$ ). Angesichts der maximalen Plasmaspiegel von Sildenafil nach empfohlener Dosierung von etwa 1 microM erscheint es unwahrscheinlich, dass VIAGRA 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:***

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 Vasodilatoren und zentral wirksame Antihypertensiva), Ganglienblocker, Ca-Antagonisten und Alpharezeptorenblocker erhielten, ergab sich kein Unterschied des Nebenwirkungsprofils bei den Patienten, die zusätzlich zu dieser Medikation Sildenafil oder

Plazebo 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 Pharmakodynamische Eigenschaften).

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

Entsprechend seiner pharmakologischen Wirkung auf den Stickstoffmonoxid-cGMP-Stoffwechsel (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften) 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 Gegenanzeigen).

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Für die Behandlung von Frauen ist VIAGRA nicht indiziert.

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

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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 VIAGRA reagieren, bevor sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Folgende Nebenwirkungen (Inzidenz > 1 %) wurden aus klinischen Studien berichtet, in denen Patienten mit den empfohlenen Dosierungen behandelt worden waren:

**Herz-Kreislauf:** Kopfschmerz (12,8 %), Flush (10,4 %), Schwindel (1,2 %)

**Verdauungstrakt:** Dyspepsie (4,6 %)

**Atmungsorgane:** Verstopfung der Nase (1,1 %)

**Sinnesorgane:** Sehstörungen (1,9 %; leicht und vorübergehend; zumeist Veränderungen des Farbensehens, auch erhöhte Lichtempfindlichkeit und unscharfes Sehen)

In Studien mit festgelegter Dosierung traten Dyspepsie (12 %) und Sehstörungen (11 %) bei Gabe von 100 mg häufiger auf als bei niedrigeren Dosierungen.

Weiterhin gab es Berichte von Muskelschmerzen in den Fällen, in denen Sildenafil häufiger als empfohlen eingenommen wurde.

Die Nebenwirkungen waren leichter bis mäßiger Natur, Inzidenz und Schweregrad nahmen mit steigender Dosierung zu.

**In der Post-Marketing-Überwachung** wurden folgende unerwünschten Ereignisse berichtet:

**Gesamter Körper:** Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Hautausschläge)

**Herz-Kreislauf:** Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, plötzlicher Herztod, ventrikuläre Arrhythmie, zerebrovaskuläre Blutung, transitorische ischämische Attacke, Hypertonie, Hypotonie, Synkope, Tachykardie und Palpitationen wurden nach der Markteinführung im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch von VIAGRA gemeldet.

Selten gingen Spontanberichte über hypotensive Ereignisse nach dem Gebrauch von Sildenafil in Kombination mit Alpha-1-Adrenozeptorenblockern ein.

**Magen-Darm-Trakt:** Erbrechen

**Harn- und Geschlechtsorgane:** Prolongierte Erektion und/oder Priapismus.

**Sinnesorgane:** Augenbeeinträchtigungen: Augenschmerzen und Augenrötung/blutunterlaufene Augen.

#### 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

Stoff- oder Indikationsgruppe: Arzneimittel zur Behandlung der Erektile Dysfunktion. ATC Code: G04B E03.

Sildenafil stellt eine orale Behandlung der Erektile 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.

*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 10fach 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.

In 2 klinischen Studien wurde gezielt überprüft, innerhalb welchen Zeitfensters Sildenafil auf sexuelle Stimulation eine Erektion auslösen kann. Eine Untersuchung mittels Penis-Plethysmographie (RigiScan<sup>®</sup>) 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 - 37 Minuten) die Wirkung eintrat. In einer weiteren RigiScan<sup>®</sup>-Untersuchung

konnte Sildenafil noch 4 - 5 Stunden nach oraler Einnahme auf sexuelle 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 oraler 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. Einzeldosen von bis zu 100 mg Sildenafil zeigten bei gesunden Probanden keine klinisch relevanten EKG-Veränderungen.

Leichte und vorübergehende Veränderungen des Farbsehens (Blau/Grün) wurden bei einigen Studienteilnehmern durch den Farnsworth-Munsell-100-Farben-Test 1 Stunde nach Einnahme von 100 mg beobachtet, 2 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 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 9 Patienten mit dokumentierter, altersbedingter Makulardegeneration 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 Verabreichung von 100 mg Sildenafil an gesunde Probanden wurden keine Effekte auf Motilität oder Morphologie der Spermien festgestellt.

### **Weitere Informationen über klinische Studien**

Sildenafil wurde in klinischen Studien an mehr als 3.000 Patienten im Alter von 19 bis 87 Jahren verabreicht, wobei folgende Patientengruppen vertreten waren: Ältere Patienten (21 %), Patienten mit Hypertonie (24 %), Diabetes mellitus (16 %), koronarer Herzkrankheit und anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen (14 %), Hyperlipidämie (14 %), Rückenmarkverletzungen (6 %), Depressionen (5 %), transurethraler Resektion der Prostata (5 %) und radikaler Prostatektomie (4 %). 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 Gegenanzeigen).

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.

## **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 - 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 Applikation von Sildenafil (100 mg Einzeldosis) weniger als 0,0002 % (im Mittel 188 ng) der verabreichten Menge im Ejakulat gefunden.

### **Metabolisierung**

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 der 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 Applikation wird Sildenafil nach Metabolisierung hauptsächlich über die Fäzes (rund 80 % der verabreichten oralen Dosis) und in geringerem Maße renal (rund 13 % der verabreichten 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 %.

#### **Patienten mit Nierenfunktionsstörungen**

Bei Probanden mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance = 30 - 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 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.

#### **Patienten mit 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**

Die präklinische Datenlage ergibt keinen Hinweis auf eine besondere Gefährdung des Menschen. Basis hierfür sind die üblichen Untersuchungen zur Bestimmung der Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Dosierung, Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Hilfsstoffe**

Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat.

Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Lactose, Triacetin, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132).

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Keine bekannt.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre.

### **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung lagern, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aclar/Aluminiumfolie-Durchdrückpackungen in Schachteln zu 1, 4, 8 oder 12 Tabletten.

### **6.6 Hinweise für die Handhabung**

Es sind keine besonderen Hinweise erforderlich.

## **7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**

Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich

## **8. NUMMER(N) IM ARZNEIMITTELREGISTER DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFT**

EU/1/98/077/009-012

## **9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

14. September 1998

## **10. STAND DER INFORMATION**