

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sildenafil Genericon 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Sildenafil Genericon 100 mg Filmtablette enthält Sildenafilcitrat entsprechend 100 mg Sildenafil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Sildenafil Genericon 100 mg Filmtablette enthält 18 mcg Tartrazin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Sildenafil Genericon 100 mg Filmtabletten sind blau, rund und bikonvex, mit einem Durchmesser von 11 Millimetern.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Sildenafil Genericon 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. Für diese Dosis stehen andere, niedriger dosierte Sildenafil-haltige Arzneimittel zur Verfügung. Sie ist ungefähr 1 Stunde vor dem Geschlechtsverkehr einzunehmen. Entsprechend der Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis auf 100 mg erhöht oder auf 25 mg verringert werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 100 mg. Die Einnahme darf nicht häufiger als einmal täglich erfolgen. Wenn Sildenafil Genericon zusammen mit Nahrung eingenommen wird, kann der Wirkungseintritt im Vergleich zur Nüchtereinnahme verzögert sein (siehe Abschnitt 5.2).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten:

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

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, ist eine Dosis von 25 mg zu erwägen. Entsprechend der Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis bei Bedarf schrittweise auf 50 mg bis 100 mg erhöht werden.

Leberfunktionsstörung:

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

Kinder und Jugendliche:

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

Patienten, die andere Arzneimittel anwenden:

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

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

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)-Stoffwechselweg (siehe Abschnitt 5.1) konnte gezeigt werden, dass Sildenafil den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärkt. Daher ist die gleichzeitige Gabe mit Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie beispielsweise Amylnitrit) oder jeglichen Nitraten kontraindiziert.
- Die Begleittherapie von PDE5-Hemmern, inklusive Sildenafil, mit Guanylatcyclase-Stimulatoren wie Riociguat ist kontraindiziert, da es möglicherweise zu einer symptomatischen Hypotonie kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).
- Mittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wie z.B. 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 und 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, ist mittels Anamnese und körperlicher Untersuchung die Diagnose einer erektilen Dysfunktion zu stellen und mögliche zugrunde liegende Ursachen zu ermitteln.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Vor Beginn jeglicher Behandlung einer erektilen Dysfunktion müssen 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 müssen 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.

Sildenafil Genericon 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 oder mit anderen Faktoren zusammenhängen.

Priapismus

Die Behandlung einer erektilen Dysfunktion, auch mit Sildenafil, hat dann mit Vorsicht zu 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).

Während der Überwachung nach Markteinführung wurde unter einer Sildenafil-Behandlung über verlängerte Erektionen und Priapismus berichtet. Im Fall einer länger als 4 Stunden andauernden Erektion muss der Patient sofort medizinische Hilfe suchen. Wird Priapismus nicht sofort behandelt, kann dies zu Gewebeschädigung im Penis und dauerhaftem Potenzverlust führen.

Gleichzeitige Anwendung von anderen PDE5-Hemmern oder anderen Methoden zur Behandlung einer erektilen Dysfunktion.

Es liegen keine Studien zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Sildenafil in Kombination mit anderen PDE5-Hemmern, 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

Über Fälle von Sehstörungen wurde in Zusammenhang mit der Einnahme von Sildenafil und anderen

PDE5-Hemmern spontan berichtet (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 sowohl spontan erfasst als auch in einer Anwendungsbeobachtung (siehe Abschnitt 4.8) beobachtet worden. Der Patient muss darauf hingewiesen werden, dass er bei plötzlichem Auftreten jeglicher Sehstörung Sildenafil Genericon absetzen und sofort einen Arzt aufsuchen muss (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

Erhalten Patienten unter einer Alphablocker-Therapie Sildenafil, ist Vorsicht geboten, da die 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 ist in Erwägung zu ziehen (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 antiaggregatorische Wirkung von Nitroprussid-Natrium *in vitro* verstärkt. Es liegen keine Daten über die Unbedenklichkeit der Anwendung von Sildenafil bei Patienten mit Blutungsstörungen oder aktiven peptischen Ulzera vor. Daher sollte die Gabe von Sildenafil bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Frauen

Für die Behandlung von Frauen ist Sildenafil Genericon nicht indiziert.

Tartrazin

Der Filmüberzug von Sildenafil Genericon Filmtablette enthält Tartrazin, das allergische Reaktionen und insbesondere bei Patienten, die auf Acetylsalicylsäure allergisch sind, Asthma auslösen kann.

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 sein 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 unerwünschter Ereignisse beobachtet wurde, ist eine Anfangsdosis von 25 mg in Erwägung zu ziehen.

Die gleichzeitige Gabe des HIV-Protease-Hemmers Ritonavir im Steady-state (zweimal täglich 500 mg), der ein hochpotenter P450-Hemmer ist, und Sildenafil (100 mg Einzeldosis) bewirkte eine

300 %ige (vierfache) Steigerung der Sildenafil $C_{\max}$ und eine 1000 %ige (11fache) Vergrößerung der Plasma-AUC von Sildenafil. 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). In jedem Fall darf die maximale Sildenafil-Dosis innerhalb von 48 Stunden unter keinen Umständen 25 mg überschreiten.

Die gleichzeitige Gabe des HIV-Protease-Hemmers Saquinavir, ein CYP3A4-Hemmer, im Steady-state (3-mal täglich 1.200 mg) und Sildenafil (100 mg als Einzeldosis) bewirkte eine 140 %ige Steigerung der Sildenafil $C_{\max}$ und eine 210 %ige Vergrößerung der Plasma-AUC von Sildenafil. Sildenafil hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Saquinavir (siehe Abschnitt 4.2). Von stärkeren CYP3A4-Hemmern wie Ketoconazol und Itraconazol dürften größere Effekte zu erwarten sein.

Bei Gabe einer Einzeldosis von 100 mg Sildenafil mit Erythromycin, einem mäßigen CYP3A4-Hemmer, im Steady-state (2-mal täglich 500 mg für 5 Tage) wurde die systemische Sildenafil-Exposition (AUC) um 182 % erhöht. Bei gesunden männlichen Probanden gab es keinen Hinweis auf einen Einfluss von Azithromycin (500 mg täglich über 3 Tage) auf AUC, $C_{\max}$, $t_{\max}$, Eliminationsrate oder die sich daraus ergebende Halbwertszeit von Sildenafil oder seinem Hauptmetaboliten. Cimetidin (800 mg), ein Cytochrom-P450-Hemmer und unspezifischer CYP3A4-Hemmer, bewirkte eine 56 %ige Erhöhung der Sildenafil-Plasmaspiegel, wenn es gesunden Probanden gleichzeitig mit Sildenafil (50 mg) gegeben wurde. Grapefruitsaft ist ein schwacher Hemmer des CYP3A4-Stoffwechsels in der Darmwand und kann eine geringe Erhöhung der Sildenafil-Plasmaspiegel bewirken.

Die Einzelgabe eines Antazidums (Magnesiumhydroxid/Aluminiumhydroxid) beeinflusste die Bioverfügbarkeit von Sildenafil nicht.

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-Wiederaufnahme-Hemmern, trizyklischen Antidepressiva), Thiazid- und ähnlichen Diuretika, Schleifen- und kaliumsparenden Diuretika, ACE-Hemmern, Kalzium-Antagonisten, Betablockern oder Substanzen, die den CYP450-Stoffwechsel induzieren (wie Rifampicin, Barbituraten).

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

Nicorandil ist ein Wirkstoff, der gleichzeitig als Kaliumkanalöffner und als Nitrat wirkt. 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 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Angesichts der maximalen Plasmaspiegel von Sildenafil nach empfohlener Dosierung von etwa $1 \mu M$ erscheint es unwahrscheinlich, dass Sildenafil Genericon 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-Stoffwechselweg (siehe Abschnitt 5.1) konnte gezeigt werden, dass Sildenafil den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärkt. Daher ist die gleichzeitige Gabe mit Stickstoffmonoxid-Donatoren oder jeglichen Nitraten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Riociguat

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

Erhalten Patienten unter Alphablocker-Therapie gleichzeitig Sildenafil, 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) stabil eingestellten Doxazosin-Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) verabreicht.

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) mit Tolbutamid (250 mg) oder mit Warfarin (40 mg), die beide durch CYP2C9 verstoffwechselt werden, zeigten sich keine signifikanten Wechselwirkungen.

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

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

Die gepoolte Analyse von Patientengruppen, die eine antihypertensive Therapie mit den Substanzklassen Diuretika, Betarezeptorenblocker, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, andere Antihypertensiva (direkte Vasodilatoren und zentral wirksame Antihypertensiva), Ganglienblocker, Kalzium-Antagonisten und Alpharezeptorenblocker erhielten, ergab keinen Unterschied im Nebenwirkungsprofil 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 nach alleiniger Gabe von Sildenafil an gesunden Probanden beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für die Behandlung von Frauen ist Sildenafil Genericon nicht indiziert. Es liegen keine geeigneten und gut kontrollierten Studien mit schwangeren oder stillenden Frauen vor. In Reproduktionsstudien mit Ratten und Kaninchen wurden nach oraler Applikation von Sildenafil keine relevanten unerwünschten Wirkungen festgestellt.

Nach 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 Sildenafil Genericon reagieren, bevor sie ein Fahrzeug fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Aus der Überwachung nach Markteinführung liegen Nebenwirkungberichte vor, die über einen geschätzten Zeitraum von > 10 Jahren gesammelt wurden. Da nicht alle Nebenwirkungen an den Inhaber der Zulassung gemeldet und in der Sicherheitsdatenbank erfasst wurden, können die Häufigkeiten für diese Nebenwirkungen nicht zuverlässig bestimmt werden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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, über die während der Überwachung nach Markteinführung berichtet wurde.

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	

Gelegentlich	Rhinitis
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Schwindel
Gelegentlich	Somnolenz, Hypästhesie
Selten	Schlaganfall, Synkope, transitorische ischämische Attacke, Krampfanfall*, rezidivierende Krampfanfälle*
Augenerkrankungen	
Häufig	Sehstörungen, verschwommenes Sehen, verändertes Farbsehen**
Gelegentlich	Tränenflussstörungen***, Augenschmerzen, Photophobie, Photopsie, Okuläre Hyperämie, Visuelles Leuchten, Konjunktivitis
Selten	Nicht arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION)*, Retinaler Gefäßverschluss*, Netzhautblutung, Arteriosklerotische Retinopathie, Erkrankung der Retina, Glaukom, Gesichtsfelddefekt, Doppeltsehen, Sehschärfe vermindert, Myopie, Asthenopie, Mouches volantes, Iriserkrankung, Mydriasis, Farbsäume, Augenödem, Schwellung des Auges, Augenerkrankung, Bindehauthyperämie, Augenreizung, Anomale Sinnesempfindung des Auges, Augenlidödem, Skleraverfärbung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Vertigo, Tinnitus
Selten	Taubheit
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Palpitationen, Tachykardie
Selten	plötzlicher Herztod*, Herzinfarkt, Ventrikuläre Arrhythmie*, Vorhofflimmern, instabile Angina pectoris,
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Flush, Hitzewallung
Gelegentlich	Hypertonie, Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Verstopfte Nase
Gelegentlich	Nasenbluten, Sinus-Sekretstauung
Selten	Engegefühl im Hals, Nasenödeme, trockene Nasenschleimhaut
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit, Dyspepsie
Gelegentlich	Gastroösophageale Refluxerkrankung, Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch, trockener Mund
Selten	Orale Hypästhesia
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Hautausschlag
Selten	Stevens-Johnson-Syndrom*, toxisch epidermale Nekrolyse*

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich	Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Selten	Penisblutung, Hämatospermie, prolongierte Erektion, Priapismus*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Brustschmerzen, Müdigkeit, Wärmegefühl
Selten	Reizbarkeit
Untersuchungen	
Gelegentlich	Erhöhte Herzfrequenz

* Wurde nur während der Überwachung nach Markteinführung beschrieben.

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

***Tränenflussstörungen: 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 das

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: +43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In Studien erhielten gesunde Probanden Einzeldosen von bis zu 800 mg. Die hierbei beobachteten Nebenwirkungen waren ähnliche 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 sind je nach Bedarf die üblichen unterstützenden Maßnahmen einzuleiten. 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: 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 Gewebe des menschlichen Corpus cavernosum 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 auf PDE5, die am Erektionsprozess beteiligt ist, selektiv wirkt. 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 maximal empfohlenen Dosierungen zeigt sich eine 80-fach höhere Selektivität gegenüber PDE1 und eine über 700-fach höhere Selektivität gegenüber PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 und 11. Sildenafil hat insbesondere eine mehr als 4.000-fach höhere Selektivität für PDE5 im Vergleich zu PDE3, dem an der Steuerung der kardialen Kontraktilität beteiligten, cAMP-spezifischen Phosphodiesterase-Isoenzym.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In zwei klinischen Studien wurde gezielt überprüft, innerhalb welchen Zeitraums Sildenafil nach sexueller Stimulation eine Erektion auslösen kann. Eine Untersuchung mittels Penis-Plethysmographie (RigiScan) an 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 Einnahme eine Erektion als Reaktion auf sexuelle Stimulation auslösen.

Sildenafil bewirkt eine geringe und vorübergehende Reduktion des Blutdrucks, die in den meisten Fällen keine klinisch relevante Wirkung 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 Einzeldosis von 100 mg Sildenafil bei 14 Patienten mit schwerer (>70 %ige Stenose mindestens einer Koronararterie) koronarer Herzkrankheit (KHK) nahmen 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 mit 144 Patienten mit erektiler

Dysfunktion und chronisch stabiler Angina pectoris, die regelmäßig antianginöse Medikation (außer Nitraten) einnahmen, traten im Vergleich zu Placebo unter Sildenafil 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 Anwendung des 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 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, placebokontrollierten Untersuchung mit neun Patienten mit dokumentierter, altersbedingter Makuladegeneration im Frühstadium bewirkte Sildenafil (100 mg Einzeldosis) 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 Gesunden 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 mit jener unter Placebo vergleichbar. In allen klinischen Studien setzte sich der Anteil der Patienten, die über eine Verbesserung unter Sildenafil berichteten, wie folgt zusammen: 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 blieben in den Langzeitstudien erhalten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Sildenafil wird schnell resorbiert. Die maximalen beobachteten Plasmaspiegel werden innerhalb von 30 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.

Nach 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 Gabe wird Sildenafil nach Metabolisierung hauptsächlich über die Fäzes (rund 80 % der gegebenen oralen Dosis) und in geringerem Maße über den Urin (rund 13 % der gegebenen oralen Dosis) ausgeschieden.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Ältere Patienten:

Gesunde ältere Probanden (65 Jahre oder älter) zeigten eine herabgesetzte Sildenafil-Clearance, wobei 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 Einzeldosis von 50 mg Sildenafil 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 der Werte von AUC (100 %) und $C_{\max}$ (88 %) im Vergleich zu Probanden gleichen Alters mit nicht eingeschränkter Nierenfunktion. Zusätzlich waren die Werte von AUC (200 %) und $C_{\max}$ (79 %) 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 der Werte 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 Risiken für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Cellulose (Pulver)
hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei
Calciumhydrogenphosphat, wasserfrei
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hypromellose
Titandioxid
Triacetin
Indigokarmin
Brillant Blau FCF
Tartrazin (E102)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen in Schachteln zu 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 oder 40 Tabletten.
PVC/PE/PVDC/Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen in Schachteln zu 4 x 1, 12 x 1, oder 40 x 1
Tablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
A-8054 Graz
E-Mail: genericon@genericon.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Sildenafil Genericon 100 mg Filmtabletten: 1-30243

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31.03.2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31.08.2014

10. STAND DER INFORMATION

September 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig