

Viagra®

PFIZER

AMZV

Zusammensetzung

Wirkstoff: Sildenafilum ut Sildenafil citras.

Hilfsstoffe: Cellulosum microcrystallinum, Calcii hydrogenophosphas anhydricus, Carmellosum natricum conexum, Magnesii stea-ras, Hypromellose, Lactosum, Triacetinum, Color: Titanii dioxidum (E171), Lacca cum Indigotinum I (Indigocarminum, E132)-aluminium.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Filmtabletten: 25, 50 bzw. 100 mg Sildenafil.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Viagra ist angezeigt zur Behandlung von Männern mit erektiler Dysfunktion.

Viagra kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation erfolgt.

Dosierung/Anwendung

Allgemeine Dosierungsempfehlungen

Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg. Sie ist bei Bedarf 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 soll nicht häufiger als einmal täglich erfolgen. Wenn Viagra zusammen mit Nahrung eingenommen wird, kann der Wirkungseintritt im Vergleich zur Nüchterneinnahme verzögert sein (siehe «Pharmakokinetik: Absorption»).

Spezielle Dosierungsanweisungen

Anwendung bei Kindern

Viagra ist nicht für die Anwendung bei Personen unter 18 Jahren angezeigt.

Anwendung bei älteren Patienten

Da die Clearance von Sildenafil bei älteren Patienten reduziert ist, soll eine Initialdosis von 25 mg angewendet werden (siehe «Pharmakokinetik»). Unter Berücksichtigung der Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis auf 50 mg und 100 mg gesteigert werden.

Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Die Dosierungsempfehlungen unter «Allgemeine Dosierungsempfehlungen» gelten auch für Patienten mit leichter bis mässiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance = 30 bis 80 ml/min).

Da die Clearance von Sildenafil bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) reduziert ist, soll eine Initialdosis von 25 mg gewählt werden. Unter Berücksichtigung der Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis auf 50 mg und 100 mg gesteigert werden.

Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung

Da die Clearance von Sildenafil bei Patienten mit Leberfunktionsstörung (z.B. Zirrhose) herabgesetzt ist, ist eine Initialdosis von 25 mg zu wählen. Unter Berücksichtigung der Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis auf 50 mg und 100 mg gesteigert werden. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind nicht untersucht worden.

Anwendung bei Patienten, die mit anderen Arzneimitteln behandelt werden

Die gleichzeitige Behandlung mit Sildenafil und Ritonavir wird nicht empfohlen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Interaktionen: Wirkung anderer Arzneimittel auf Viagra»). Wenn jedoch eine Behandlung mit Viagra für einen Patienten unter Ritonavir unumgänglich ist, darf die Maximaldosis von Viagra 25 mg pro 48 Stunden nicht übersteigen.

Patienten, die gleichzeitig mit einem CYP3A4-Hemmer (z.B. Erythromycin, Saquinavir, Ketoconazol, Itraconazol), ausgenommen mit Ritonavir (siehe oben), therapiert werden, sollten initial mit 25 mg Viagra behandelt werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Interaktionen: Wirkung anderer Arzneimittel auf Viagra»).

Um die Möglichkeit einer orthostatischen Hypotonie möglichst gering zu halten, sollten Patienten, die mit Alphablockern behandelt werden, vor Beginn der Sildenafil-Behandlung stabil eingestellt sein. Darüber hinaus sollte eine Initialdosis von 25 mg Sildenafil gewählt werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Interaktionen»).

Korrekte Art der Einnahme

Viagra Filmtabletten sind zur oralen Einnahme bestimmt. Die Filmtablette ist ungefähr eine Stunde vor dem Geschlechtsverkehr einzunehmen.

Kontraindikationen

Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Inhaltsstoffe ist Viagra kontraindiziert.

Entsprechend seiner pharmakologischen Wirkung auf den Stickstoffmonoxid/cGMP-Stoffwechselweg (siehe «Eigenschaften/Wirkungen») konnte gezeigt werden, dass Viagra den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten potenziert. Daher ist die Verabreichung an Patienten, welche Stickstoffmonoxid-Donatoren (z.B. Molsidomin, andere Koronarvasodilatoren mit Nitroverbindungen bzw. Nitrat in jeglicher Form) anwenden, absolut kontraindiziert (siehe «Interaktionen»).

Patienten sind zudem eindeutig zu informieren, dass sie illegal vertriebene Nitrate, die sog. «Poppers» (Amylnitrit), oder andere Nitrate auf keinen Fall während der Therapie mit Viagra anwenden dürfen.

Patienten, die akute kardiovaskuläre Ereignisse erleiden, dürfen nicht mit Nitraten behandelt werden, wenn sie Viagra eingenommen haben oder eingenommen haben könnten, da schwere, lebensbedrohliche Hypotonien auftreten können. Obwohl die Sildenafil-Plasmakonzentrationen 24 h nach Viagra-Einnahme weit unter der maximalen Plasmakonzentration liegen, ist nicht bekannt, ob Nitrate 24 h nach einer Viagra-Einnahme sicher verabreicht werden können.

Der Patient ist vom verschreibenden Arzt entsprechend zu informieren (siehe «Interaktionen»).

Es ist nicht bekannt, wann bei entsprechendem Bedarf Nitrate nach einer Viagra-Einnahme sicher verabreicht werden können. Wenn gesunde Probanden eine Einmaldosis von 100 mg Sildenafil einnehmen, liegt die Plasmakonzentration von Sildenafil, als Folge der pharmakokinetischen Eigenschaften, 24 h nach Einnahme bei ungefähr 2 ng/ml (im Vergleich dazu liegen die maximalen Plasmakonzentrationen bei ungefähr 440 ng/ml). Bei älteren Patienten (>65 J.), bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung (z.B. Zirrhose), bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (z.B. Kreatinin-Clearance <30 ml/min) und bei Patienten, die gleichzeitig potente Cytochrom-P450-3A4-Hemmer (z.B. Erythromycin) einnehmen, lagen die Sildenafil-Plasmakonzentrationen 24 h nach Sildenafil-Einnahme 3 bis 8 mal höher als bei gesunden Probanden.

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

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

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

Vor dem Beginn jeglicher Behandlung einer erektilen Dysfunktion sollten die behandelnden Ärzte den kardiovaskulären Status ihrer Patienten berücksichtigen, da mit sexueller Aktivität ein gewisses kardiales Risiko einhergeht (siehe «Unerwünschte Wirkungen: Post-Marketing-Erfahrungen»). Aufgrund seiner vasodilatatorischen Eigenschaften bewirkt Sildenafil eine leichte und vorübergehende Blutdrucksenkung (siehe «Eigenschaften/Wirkungen») und verstärkt somit die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten (siehe «Kontraindikationen»).

Beispielsweise sollten Patienten, die vor kurzem einen Hirnschlag oder Myokardinfarkt erlitten hatten, Sildenafil nur anwenden, wenn der verschreibende Arzt die Wiederaufnahme der sexuellen Aktivität für angemessen erachtet.

Selten sind akute Myokardinfarkte bei Patienten beschrieben worden, denen Viagra verschrieben worden war. Die meisten, aber nicht alle dieser Patienten hatten vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren. Viele dieser Ereignisse traten während oder kurz nach der sexuellen Aktivität auf. Vereinzelt wurden Ereignisse beschrieben, die kurz nach der Einnahme von Viagra ohne sexuelle Aktivität aufgetreten waren. Selten sind im Zusammenhang mit Viagra Apoplexien beschrieben worden. Bis heute kann aufgrund der beschränkten Erfahrungen mit solchen Ereignissen kein direkter Kausalzusammenhang mit der Einnahme von Viagra nachgewiesen werden. Zudem konnte anhand der kontrollierten klinischen Studien, in denen Patienten ohne akute oder schwere kardiovaskuläre Risikofaktoren (kardiovaskuläre Ausschlusskriterien: Hypotonie (Blutdruck <90/50 mmHg), mit unkontrollierter Hypertonie (Blutdruck >170/110 mmHg), Patienten mit kürzlich erlittenem Schlaganfall oder Herzinfarkt, Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Erkrankung wie zum Beispiel schwerer Herzinsuffizienz, instabiler Angina pectoris oder lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen), eingeschlossen waren, gezeigt werden, dass die Inzidenz der Todesfälle und der Myokardinfarkte bei Patienten unter Viagra gleich hoch war wie unter Placebo. (Für weitere wichtige kardiovaskuläre Informationen siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».)

In klinischen Studien zeigte sich, dass Sildenafil systemisch vasodilatatorische Eigenschaften besitzt, die zu einem vorübergehenden Blutdruckabfall führen. Bei den meisten Patienten hat dieser Blutdruckabfall nur geringe Folgen. Vor der Verschreibung von Sildenafil sollten sich die Ärzte jedoch sorgfältig überlegen, ob ihre Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen durch diese vasodilatatorische Wirkung beeinträchtigt werden könnten, insbesondere im Zusammenhang mit sexueller Aktivität. Zu Patienten mit erhöhter Empfindlichkeit gegenüber gefässerweiternden Substanzen gehören Patienten mit links ventrikulärer Abflussbehinderung (z.B. Aortenstenose, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie) oder Patienten mit dem seltenen Syndrom der Multisystematrophie, das sich in einer schweren Störung der autonomen Blutdruckkontrolle manifestiert. Bei Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie wurde die Anwendung von Vasodilatoren mit schwerwiegenden Folgen in Verbindung gebracht.

Da die Sicherheit von Sildenafil bei den folgenden Patientengruppen nicht untersucht worden ist (in klinischen Studien nicht eingeschlossen), wird die Anwendung von Sildenafil bei diesen Patienten nicht empfohlen: Schwere Leberinsuffizienz, Hypotonie (Blutdruck <90/50 mmHg), unkontrollierte Hypertonie (Blutdruck >170/110 mmHg), Patienten mit kürzlich erlittenem Schlaganfall oder Herzinfarkt, Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Erkrankung wie zum Beispiel schwerer Herzinsuffizienz, instabiler Angina pectoris oder lebensbedrohlichen Rhythmusstörungen (für kardiovaskuläre Effekte von Sildenafil siehe «Eigenschaften/Wirkungen») sowie mit bekannter erblich bedingter degenerativer Retinaerkrankung wie beispielsweise Retinitis pigmentosa (eine Minderheit dieser Patienten hat eine genetisch bedingte Störung der retinalen Phosphodiesterasen).

Die Behandlung einer erektilen Dysfunktion sollte dann mit Vorsicht erfolgen, wenn anatomische Penismissbildungen wie Angulation, Fibrose im Bereich der Corpora cavernosa oder die Peyronie-Krankheit vorliegen sowie bei Patienten mit für Priapismus prädisponierenden Erkrankungen (wie Sichelzellanämie, Multiples Myelom, Leukämie).

Priapismus stellt einen urologischen Notfall dar. Patienten sollen angewiesen werden, bei Erektionen, die länger als 4 Stunden dauern, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, da eine prolongierte Erektion zu irreparabler Impotenz führen kann.

Es liegen keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Viagra in Kombination mit anderen Verfahren für die Behandlung einer erektilen Dysfunktion vor. Die Anwendung solcher Kombinationsbehandlungen wird daher abgeraten (siehe «Kontraindikationen»).

Es wird abgeraten, gleichzeitig Sildenafil und Ritonavir einzunehmen (siehe «Interaktionen: Wirkung anderer Arzneimittel auf Viagra»).

Wenn Patienten unter Alphablocker-Therapie Sildenafil erhalten, ist Vorsicht geboten, da eine gleichzeitige Anwendung bei einigen wenigen empfindlichen Personen zu symptomatischer Hypotonie führen kann (siehe «Interaktionen»). 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 Sildenafil-Behandlung stabil eingestellt sein. Eine Initialdosis von 25 mg Sildenafil sollte gewählt werden. Darüber hinaus sollten Ärzte die Patienten darüber aufklären, wie sie sich beim Auftreten von Symptomen einer orthostatischen Hypotonie verhalten sollen.

Viagra verändert die Blutungszeit nicht, auch nicht bei gleichzeitiger Gabe von Aspirin. *In-vitro*-Studien an menschlichen Thrombozyten ergaben jedoch Hinweise auf eine Verstärkung der antiaggregatorischen Wirkung von Nitroprussid-Natrium (einem Stickstoffmonoxid-Donator) durch Sildenafil.

Es liegen keine Daten über die Verabreichung von Viagra an Patienten mit Blutgerinnungsstörungen oder aktiven peptischen Ulzera vor. Daher sollte die Gabe von Viagra an diese Patienten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Die Patienten sind zudem darauf hinzuweisen, dass sie bei Auftreten eines plötzlichen Sehverlusts auf einem oder beiden Augen alle PDE5-Hemmer, einschliesslich Viagra, sofort absetzen und sich in ärztliche Behandlung begeben müssen. Ein solches Ereignis kann ein Zeichen für eine nicht-arterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION) sein, die eine Verminderung der Sehkraft und sogar einen permanenten Verlust des Sehvermögens zur Folge haben kann. NAION wurde nach Markteinführung in seltenen Fällen in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung von PDE5-Hemmern beobachtet. Ob diese Ereignisse direkt mit der Einnahme von PDE5-Hemmern oder mit Risikofaktoren in Zusammenhang stehen, die bei den betreffenden Patienten bereits vorhanden waren, lässt sich nicht ermitteln. Die meisten, aber nicht alle der betroffenen Patienten, zeigten vorbestehende Risikofaktoren für die Entwicklung einer NAION wie tiefer Cup/Disc-Ratio («crowded disc»), Diabetes, arterielle Hypertonie, Alter über 50, Koronarangiopathien, Hyperlipidämie oder Rauchen. Ärzte sollten ihre Patienten in diesem Zusammenhang auch darüber aufklären, dass Personen, bei denen eine NAION bereits an einem Auge aufgetreten ist, ein erhöhtes NAION-Risiko aufweisen. Zudem ist zu erörtern, inwiefern die Anwendung von Vasodilatoren, wie z.B. PDE5-Hemmern, bei diesem Personenkreis zu unerwünschten Wirkungen führen könnte (siehe «Unerwünschte Wirkungen: Post-Marketing-Erfahrungen»).

Für die Behandlung von Frauen ist Viagra nicht indiziert.

Interaktionen

Wirkungen von Viagra auf andere Arzneimittel

In-vitro-Studien

Sildenafil ist ein schwacher Hemmer der Cytochrom P450-Isoenzyme 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Nachdem die maximalen Plasmaspiegel von Sildenafil nach empfohlener Dosierung bei etwa $1 \mu M$ liegen, 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

Entsprechend seiner pharmakologischen Wirkung auf den Stickstoffmonoxid-cGMP-Stoffwechsel (siehe «Eigenschaften/Wirkungen») konnte gezeigt werden, dass Sildenafil den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärkt. Daher ist die gleichzeitige Gabe von Viagra mit jeglichen Nitraten oder Stickstoffmonoxid-Donatoren inkl. Molsidomin kontraindiziert (siehe «Kontraindikationen»). Bei Patienten mit stabiler Angina pectoris, die im Rahmen von Studien eine Stunde nach Sildenafil-Einnahme Nitroglycerin (Glyceroltrinitrat) eingenommen haben, kam es unmittelbar nach der Nitroglycerin-Einnahme zu einer klinisch signifikanten Blutdruckabnahme im Vergleich zu Patienten mit alleiniger Nitroglycerin-Behandlung. Diese Interaktion dauerte ungefähr zwei Stunden an. Die Auswirkung einer Nitroglycerin-Einnahme mehr als eine Stunde nach Sildenafil-Einnahme ist nicht untersucht worden. Bei Angina-pectoris-Patienten, die unter einer Isosorbidmononitrat (ISMN)-Dauertherapie gut eingestellt waren, bewirkte die Sildenafil-Einnahme einen klinisch signifikanten Blutdruckabfall im Vergleich zu Patienten mit alleiniger ISMN-Therapie. Diese Wirkung war ungefähr eine Stunde nach Sildenafil-Einnahme am grössten und war auch noch 6 Stunden nach Einnahme vorhanden.

Bei einer gepoolten Analyse von Patienten, die eine antihypertensive Medikation mit folgenden Substanzklassen: Diuretika; β -Rezeptorenblocker, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, andere Antihypertensiva (direkte Vasodilatoren und zentral wirksame Antihypertensiva), Ganglienblocker, Ca-Antagonisten und α -Rezeptorenblocker erhalten hatten, ergab sich kein Unterschied des Nebenwirkungsprofils bei denjenigen Patienten, die zusätzlich zu dieser Medikation Sildenafil oder Placebo erhalten hatten (siehe «Interaktionen: Post-Marketing-Erfahrungen»).

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 mm Hg und diastolisch um 7 mm Hg. Das Ausmass dieser zusätzlichen Blutdrucksenkung war ähnlich der Blutdrucksenkung, die beobachtet wurde nach alleiniger Gabe von Sildenafil an gesunde Probanden (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).

Wenn Patienten unter Alphablocker-Therapie gleichzeitig Sildenafil erhalten, kann dies bei einigen wenigen empfindlichen Patienten zu symptomatischer Hypotonie führen. Am wahrscheinlichsten tritt diese innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme von Sildenafil auf (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). In drei spezifischen Interaktionsstudien wurde der Alphablocker Doxazosin (4 mg und 8 mg) zusammen mit Sildenafil (25 mg, 50 mg oder 100 mg) an stabil eingestellte Doxazosin-Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) verabreicht. Bei dieser Studienpopulation wurde ein zusätzlicher mittlerer Blutdruckabfall von jeweils 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg und 8/4 mm Hg im Liegen und 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg und 4/5 mm Hg 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 Schwindelgefühle und Benommenheit, jedoch keine Synkope.

In klinischen Interaktionsstudien wurden bei gleichzeitiger Gabe von Sildenafil (50 mg) keine signifikanten Wechselwirkungen mit Tolbutamid (250 mg) und keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit Warfarin (40 mg, in der Schweiz nicht im Handel) gezeigt, die beide durch CYP2C9 verstoffwechselt werden.

Für die in der Schweiz vertriebenen Antikoagulantien (Phenprocoumon, Acenocoumarol) kann eine Beeinflussung der Antikoagulation nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Die Antikoagulation muss deshalb bei der Komedikation mit Viagra engmaschig überwacht werden.

Viagra (50 mg) verstärkte die durch Aspirin (150 mg) bewirkte Verlängerung der Blutungszeit nicht.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Alkohol bei gesunden Probanden mit im Mittel maximalen Blutalkoholspiegeln von 0,8‰ (80 mg/dl) wurde durch Viagra (50 mg) nicht verstärkt.

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

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Viagra

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 Hemmer dieser Isoenzyme herabgesetzt und durch Induktoren dieser Isoenzyme gesteigert werden.

Man kann davon ausgehen, dass die Sildenafil-Plasmakonzentration unter Komedikation mit einem CYP3A4-Induktor, wie z.B. Rifampicin, abnimmt.

In-vivo-Studien

Die gleichzeitige Verabreichung von Sildenafil (50 mg) und Cimetidin (800 mg), ein Cytochrom-P450-Hemmer und ein unspezifischer CYP3A4-Hemmer, an gesunden Probanden bewirkte eine 56%ige Erhöhung des Sildenafil-Plasmaspiegels. Daten von Patienten aus klinischen Studien weisen darauf hin, dass die Sildenafil-Clearance bei Komedikation mit CYP3A4-Inhibitoren (wie zum Beispiel Ketoconazol, Erythromycin oder Cimetidin) reduziert ist (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Bei Patienten, die während fünf Tagen mit zweimal täglich 500 mg Erythromycin, einem spezifischen CYP3A4-Hemmer, behandelt worden waren (Steady State), kam es nach einmaliger Einnahme von 100 mg Sildenafil zu einem 2,8-fachen Anstieg der systemischen Exposition von Sildenafil (AUC).

Bei gesunden männlichen Freiwilligen konnte ein signifikanter 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.

Zudem bewirkte die Komedikation von Viagra (Einmaldosis 100 mg) mit dem HIV-Protease-Inhibitor Saquinavir, einem CYP3A4-Inhibitor, im Steady State (1200 mg 3x/d) einen 2,4-fachen Anstieg der C_{max} und einen 3,1-fachen Anstieg der AUC von Sildenafil.

Viagra hatte keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Saquinavir (siehe «Dosierung/Anwendung»). Man kann davon ausgehen, dass stärkere CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol oder Itraconazol eine entsprechend grössere Wirkung auf die Pharmakokinetik von Sildenafil haben. Zum Beispiel wurde in einer nicht kontrollierten Studie bei 6 HIV-positiven Patienten, die mit Indinavir (800 mg/d) im Steady State behandelt worden waren, nach Verabreichung einer Einmaldosis Viagra (25 mg) ein 4,4-facher Anstieg der Sildenafil-Plasmakonzentration (AUC) beobachtet.

Die Komedikation von Viagra (Einmaldosis 100 mg) mit dem HIV-Protease-Inhibitor Ritonavir (einem hochwirksamen P450-Inhibitor) im Steady State (500 mg 2x/d) führte zu einem 4-fachen Anstieg der C_{max} und einem 11-fachen Anstieg der Plasma-AUC von Sildenafil. Nach 24 Stunden lagen die Plasmakonzentrationen von Sildenafil immer noch ungefähr bei 200 ng/ml, verglichen mit ungefähr 5 ng/ml bei alleiniger Verabreichung von Sildenafil. Diese Beobachtung ist konsistent mit der ausgeprägten Wirkung von Ritonavir auf eine grosse Auswahl von P450-Substraten. Viagra hatte keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Ritonavir (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Es kann erwartet werden, dass auch andere Inhibitoren von CYP450 3A4 eine Verringerung der Clearance von Sildenafil verursachen könnten. Daher ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Medikamenten, die den Metabolismus von Sildenafil durch CYP 450 3A4 hemmen, grundsätzlich Vorsicht geboten.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Sildenafil und CYP3A4-Inhibitoren sollte eine Anfangsdosis von 25 mg in Erwägung gezogen werden.

Grapefruit-Saft kann, als schwacher CYP3A4-Inhibitor des Metabolismus in der Darmwand, einen leichten Anstieg der Sildenafil-Plasmakonzentrationen hervorrufen.

Die Bioverfügbarkeit von Viagra wurde durch einzelne Dosen eines Antazidums (Magnesiumhydroxid/Aluminiumhydroxid) 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-Wiederaufnahme-Hemmern, trizyklischen Antidepressiva), Thiazid- und ähnlichen Diuretika, Schleifen- und kaliumsparenden Diuretika, ACE-Hemmstoffen, Ca-Antagonisten und β -Rezeptor-Antagonisten.

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

Post-Marketing-Erfahrungen

Einzelfälle von Interaktionen mit Warfarin (verlängerte Prothrombinzeit) wurden im Rahmen der Post-Marketing-Erfahrungen (Definition siehe «Unerwünschte Wirkungen») gemeldet. In einer klinischen Interaktionsstudie wurden bei gleichzeitiger Gabe von Sildenafil (50 mg) und Warfarin (40 mg) keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen beobachtet (siehe «Interaktionen: Wirkungen von Viagra auf andere Arzneimittel»).

Sehr selten sind Hypotonien bei gleichzeitiger Therapie mit AT-II-Antagonisten oder ACE-Hemmern im Rahmen der Post-Marketing-Erfahrung beschrieben worden. In diesen Fällen ist es nicht klar, ob die gemeldeten unerwünschten Wirkungen alleine auf die Einnahme von Viagra, auf eine mögliche Arzneimittel-Interaktion zwischen Viagra und den gleichzeitig verabreichten Antihypertensiva, auf die vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung oder auf die Verschlechterung der zugrunde liegenden kardiovaskulären Erkrankung zurückzuführen ist. Die Auswertungen der Verträglichkeitsdaten von klinischen Studien (siehe Ausschlusskriterien für Studienteilnahme unter «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen») zeigten jedoch, dass das Verträglichkeitsprofil der mit Viagra behandelten Patienten, die Antihypertensiva einnahmen, sich nicht wesentlich von demjenigen der Patienten ohne Antihypertensiva unterscheidet (siehe «Interaktionen»).

Schwangerschaft/Stillzeit

Für die Behandlung von Frauen ist Viagra nicht indiziert.

Adäquate und gut kontrollierte Studien mit schwangeren oder stillenden Frauen fehlen (siehe auch «Präklinische Daten»).

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Da in klinischen Studien unter Sildenafil gelegentlich Schwindel und teilweise längerdauernde Sehstörungen aufgetreten sind, sollten die Patienten wissen, wie sie auf Viagra reagieren, bevor sie ein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen. Dies ist auch bei Tätigkeiten, die eine präzise Farbenunterscheidung erfordern, zu berücksichtigen.

Unerwünschte Wirkungen

Das Sicherheitsprofil von Viagra beruht auf 8691 Patienten, die in 67 Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit den empfohlenen Dosierungen behandelt wurden. Die am häufigsten beschriebenen unerwünschten Wirkungen bei den mit Sildenafil behandelten Patienten waren Kopfschmerzen, Flush, Dyspepsie, Sehstörungen, verstopfte Nase, Schwindel und Veränderung des Farbsehens.

Aus der Post-Marketing-Überwachung liegen gesammelte Berichte über unerwünschte Wirkungen für einen geschätzten Zeitraum von >9 Jahren vor. Da nicht alle unerwünschten Wirkungen an die Zulassungsinhaberin gemeldet und so in der Sicherheitsdatenbank erfasst werden, können die Häufigkeiten für diese unerwünschten Wirkungen nicht zuverlässig angegeben werden.

Nachfolgend werden alle medizinisch relevanten unerwünschten Wirkungen, die in klinischen Studien mit einer höheren Inzidenz als mit Placebo beschrieben wurden, nach Systemorganklassen und Häufigkeit (sehr häufig $\geq 1/10$, häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$, gelegentlich $\geq 1/1000$ bis $< 1/100$, selten $\geq 1/10'000$ bis $< 1/1000$) angeführt.

Zusätzlich wird die Häufigkeit von medizinisch relevanten unerwünschten Wirkungen, die aus der Post-Marketing-Überwachung berichtet wurden, mit «nicht bekannt» angegeben.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die unerwünschten Wirkungen nach absteigender Häufigkeit angegeben.

Immunsystem

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen.

Nervensystem

Sehr häufig: Kopfschmerzen (14,0%).

Häufig: Schwindel.

Gelegentlich: Schläfrigkeit, Hypästhesie.

Selten: Synkope, Schlaganfall.

Nicht bekannt: Transitorische ischämische Attacke, Krampfanfall, rezidivierende Krampfanfälle.

Augen

Häufig: Sehstörungen, Veränderungen des Farbsehens.

Gelegentlich: Bindehautstörungen, Tränenflussstörung.

Einzelfälle von Augenstörungen wie Schmerzen oder ungewöhnliches Empfinden in den Augen, Exophthalmus, Lidödem, Mydriasis, Netzhautblutung und Skleren-Verfärbung.

Nicht bekannt: Nicht arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION), Verschluss von Netzhautgefässen, Gesichtsfeld-Defekte.

Ohr und Innenohr

Gelegentlich: Vertigo, Tinnitus.

Es liegen Einzelmeldungen über ein- oder beidseitige Hörminderungen bis hin zur (irreversiblen) Taubheit vor, teilweise zusammen mit Tinnitus und/oder Schwindel. Ob diese in einem kausalen Zusammenhang mit der Einnahme von PDE5-Hemmern einschliesslich Sildenafil stehen, ist nicht geklärt.

Herz

Gelegentlich: Tachykardie, Palpitationen.

Selten: Vorhofflimmern, Herzinfarkt.

Nicht bekannt: Ventrikuläre Arrhythmie, instabile Angina pectoris, plötzlicher Herztod.

Gefässe

Häufig: Flush.

Selten: Hypertonie, Hypotonie.

Atmungsorgane

Häufig: Verstopfte Nase.

Gelegentlich: Nasenbluten.

Gastrointestinale Störungen

Häufig: Dyspepsie.

Selten: Erbrechen, Übelkeit, trockener Mund.

Haut

Gelegentlich: Hautausschlag.

Muskelskelettsystem

Gelegentlich: Myalgie.

Reproduktionssystem und Brust

Nicht bekannt: Priapismus, prolongierte Erektion.

Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle

Gelegentlich: Müdigkeit, Brustschmerzen.

Überdosierung

In Studien erhielten gesunde Probanden Einmaldosen bis zu 800 mg Viagra. Die Art der hierbei beobachteten Nebenwirkungen war ähnlich jener unter niedrigeren Dosierungen, während Inzidenz und Schweregrad erhöht waren. 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 standardmässige unterstützende Massnahmen eingeleitet werden. Da Sildenafil in hohem Masse proteingebunden vorliegt und renal nicht eliminiert wird, ist durch eine Dialyse keine Beschleunigung der Clearance zu erwarten.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: G04BE03

Pharmakodynamik/Wirkungsmechanismus

Viagra stellt eine orale Behandlung der erektilen Dysfunktion dar. Auf natürliche Weise, das heisst bei sexueller 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) in den Corpora cavernosa während der sexuellen Stimulation ein. Das Stickstoffmonoxid aktiviert das Enzym Guanylatcyclase,

was zu erhöhten Konzentrationen von zyklischem Guanosin-Monophosphat (cGMP) führt. Hierdurch kommt es zu einer Relaxation der glatten Muskulatur in den Corpora cavernosa, was den Bluteinstrom ermöglicht.

Sildenafil ist ein wirksamer und selektiver Hemmstoff der cGMP-spezifischen Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5) im Corpus cavernosum, wo die PDE5 für den Abbau von cGMP verantwortlich ist. Viagra wirkt peripher auf die Erektion. Sildenafil übt keinen direkten relaxierenden Effekt auf isoliertes menschliches Corpora-cavernosa-Gewebe aus, es verstärkt jedoch die relaxierende Wirkung von NO auf dieses Gewebe. Wenn es unter sexueller Stimulation zur Aktivierung des NO/cGMP-Stoffwechselweges kommt, wirkt Sildenafil hemmend auf die Phosphodiesterase PDE5 und bewirkt dadurch einen Anstieg des cGMP-Spiegels in den Corpora cavernosa. Daher ist eine sexuelle Stimulation nötig, damit Viagra den beabsichtigten, günstigen pharmakologischen Effekt entwickeln kann.

In-vitro-Studien zeigten, dass Sildenafil für die PDE5 selektiv ist. Es wirkt stärker auf PDE5 als auf andere bekannte Phosphodiesterase-Isoenzyme. Sildenafil hat für PDE5 eine 10fach höhere Selektivität als für PDE6, die an dem Phototransduktionsprozess in der Retina beteiligt ist. Bei den maximalen empfohlenen Dosierungen zeigt sich für PDE5 eine 80fach höhere Selektivität als für PDE1 und eine über 700fach höhere Selektivität als für PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 und 11. Sildenafil hat insbesondere eine mehr als 4'000fach höhere Selektivität für PDE5 im Vergleich zu PDE3, dem an der Steuerung der kardialen Kontraktilität beteiligten, cAMP-spezifischen Phosphodiesterase-Isoenzym.

Klinische Wirksamkeit

In 2 klinischen Studien wurde gezielt überprüft, innerhalb welches Zeitfensters Sildenafil auf sexuelle Stimulation eine Erektion auslösen kann. Eine Untersuchung mittels Penis-Plethysmographie (RigiScan) bei nüchternen Patienten zeigte, dass eine 60%ige (für den Geschlechtsverkehr nötige) Rigidität des Penis unter Sildenafil im Mittel innerhalb von 25 Minuten (Bereich 12–37 Minuten) erreicht wurde. In einer weiteren RigiScan-Untersuchung konnte Sildenafil noch 4–5 Stunden nach oraler Einnahme auf sexuelle Stimulation eine Erektion auslösen.

Orale Einzeldosen von bis zu 100 mg Viagra zeigten bei gesunden Probanden keine klinisch relevanten EKG-Veränderungen.

In einer Studie zu den hämodynamischen Effekten einer oralen Einmaldosis von 100 mg Sildenafil bei 14 Patienten mit schwerer koronarer Herzkrankheit (>70%ige Stenose mindestens einer Koronararterie) nahm der mittlere systolische und diastolische Blutdruck in Ruhe im Vergleich zum 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 bei 144 Patienten mit erektiler Dysfunktion und chronisch stabiler Angina pectoris, die regelmässig antianginöse Medikation (ausser Nitraten) einnahmen, traten unter Sildenafil im Vergleich zu Placebo keine klinisch relevanten Unterschiede in der Zeit bis zum Auftreten einer zum Abbruch zwingenden Angina auf.

Sildenafil bewirkt eine geringe und vorübergehende Reduktion des Blutdrucks, die in den meisten Fällen keine klinisch relevanten Erscheinungen zur Folge hat (siehe «Kontraindikationen» und «Interaktionen»).

Im Mittel betrugen die maximalen Blutdrucksenkungen im Stehen nach oraler Einnahme von 100 mg systolisch 8,3 mmHg, diastolisch 5,3 mmHg. Diese Blutdrucksenkung spiegelt den vasodilatatorischen Effekt von Sildenafil wieder, möglicherweise aufgrund erhöhter cGMP-Spiegel in der glatten Gefässmuskulatur.

In einer Analyse von doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien über 700 (Placebo) resp. 1'300 (Sildenafil) Patientenbeobachtungsjahre zeigte sich keine Differenz der Inzidenzrate von Myokardinfarkten oder kardiovaskulärer Mortalität bei Patienten unter Viagra oder Placebo. Die Myokardinfarktrate betrug 0,3 pro 100 Patientenjahre für Männer unter Viagra oder Placebo.

Leichte, vorübergehende Veränderungen des Farbensehens (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 Mechanismus für diese Veränderung des Farbensehens steht vermutlich im Zusammenhang mit der Hemmung von PDE6, die bei dem Phototransduktionsprozess der Retina eine Rolle spielt (siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen»). Viagra übt keinen Einfluss auf die Sehschärfe oder das Kontrastsehen aus. In einer kleinen, placebokontrollierten Untersuchung mit 9 Patienten mit dokumentierter, altersbedingter Makuladegeneration im Frühstadium zeigte Sildenafil als 100 mg Einmaldosis in den durchgeführten Sehtests (Sehschärfe, Amsler-Gitter, Lichtertest, Humphrey-Perimeter und Photostress-Test) keine signifikanten Veränderungen.

Bei der Verabreichung einer oralen Einmaldosis von Viagra (100 mg) an gesunde Probanden wurden keine Veränderungen von Motilität oder Morphologie der Spermien festgestellt.

Pharmakokinetik

Absorption

Sildenafil wird schnell resorbiert. Die maximalen beobachteten Plasmaspiegel werden innerhalb von 30 bis 120 Minuten (Mittelwert: 60 Minuten) nach oraler Gabe im nüchternen Zustand erreicht. Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt 41% (Streuweite: 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 Viagra zusammen mit einer stark fetthaltigen Mahlzeit ist die Absorptionsrate reduziert, die t_{max} verzögert sich im Durchschnitt um 60 Minuten, während die C_{max} im Mittel um 29% verringert ist. Insgesamt war die Bioverfügbarkeit (AUC) jedoch nur um 11% reduziert, was klinisch bedeutungslos sein dürfte.

Distribution

Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State (V_{SS}) beträgt 105 l, was auf eine Verteilung in die Gewebe hinweist. Sildenafil und sein wichtigster im Blutkreislauf zirkulierender N-Desmethyl-Metabolit liegen beide zu rund 96% in proteingebundener Form vor. Die Proteinbindung ist unabhängig von der Gesamtkonzentration des Arzneimittels.

Bei gesunden Probanden wurden 90 Minuten nach Applikation von Viagra (100 mg Einmaldosis) weniger als 0,0002% (im Mittel 188 ng) der verabreichten Menge im Ejakulat gefunden.

Metabolismus

Sildenafil wird überwiegend hepatisch durch die mikrosomalen Isoenzyme CYP3A4 (Hauptweg) und CYP2C9 (Nebenweg) metabolisiert. Der wichtigste zirkulierende Metabolit resultiert aus N-Desmethylierung von Sildenafil. Das Profil der PDE-Selektivität dieses Metaboliten ist ähnlich der von Sildenafil und weist *in vitro* eine Hemmwirkung für PDE5 auf, die rund 50% derjenigen der Stammsubstanz beträgt. In gesunden Probanden machen die Plasmaspiegel dieses Metaboliten rund 40% der für Sildenafil

beobachteten Werte aus. Der N-Desmethyl-Metabolit wird weiter verstoffwechselt, die terminale Halbwertszeit beträgt annähernd 4 Stunden.

Elimination

Die totale 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 weitgehend metabolisiert und in Form der Metaboliten hauptsächlich über die Faeces (rund 80% der verabreichten oralen Dosis) und in geringerem Ausmass renal (rund 13% der verabreichten oralen Dosis) ausgeschieden. Unverändertes Sildenafil und sein aktiver N-Desmethyl-Metabolit werden nur in geringen Mengen (<4% der Dosis) renal ausgeschieden.

Kinetik spezieller 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 Unterschiede bei der Plasmaproteinbindung lag der entsprechende Anstieg der Plasmaspiegel von freiem Sildenafil bei rund 40%.

Eine Analyse der Daten über die Arzneimittelsicherheit zeigte jedoch, dass das Lebensalter keinen Einfluss auf die Inzidenz der Nebenwirkungen hatte.

Die Herz-Kreislauf-Risiken dieses Alterskollektivs sind jedoch besonders zu berücksichtigen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen»).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Probanden mit leichter (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) bis mässiger (Kreatinin-Clearance = 30–49 ml/min) Nierenfunktionsstörung unterschied sich die Pharmakokinetik von Sildenafil nicht signifikant von jener bei nierengesunden Probanden gleichen Alters.

Nach einer oralen Einzeldosis von 50 mg waren C_{max} und AUC des N-Desmethyl-Metaboliten um durchschnittlich 73% bzw. 126% erhöht. Bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) war die Clearance von Sildenafil herabgesetzt und resultierte in Erhöhungen von AUC (100%) und C_{max} (88%) im Vergleich zu Probanden gleichen Alters mit nicht eingeschränkter Nierenfunktion. Zusätzlich waren die AUC (79%) und C_{max} (200%) des N-Desmethyl-Metaboliten signifikant erhöht.

Leberfunktionsstörungen

Bei Probanden mit leichter bis mässiger Leberzirrhose (Child-Pugh A und B) war die Clearance des verabreichten Sildenafil herabgesetzt, was zu Erhöhungen von AUC (85%) und C_{max} (47%) im Vergleich zu Probanden gleichen Alters mit nicht eingeschränkter Leberfunktion führte. Die Pharmakokinetik von Sildenafil bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wurde nicht untersucht (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Präklinische Daten

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.

In Reproduktionsstudien bei Ratten und Kaninchen wurden nach oraler Sildenafil-Applikation keine teratogenen Effekte, Beeinträchtigung der Fertilität oder unerwünschte Wirkungen auf die peri-/postnatale Entwicklung der Nachkommen festgestellt.

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «Exp» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Viagra muss ausserhalb der Reichweite von Kindern in der Originalpackung, vor Feuchtigkeit geschützt und bei Raumtemperatur (15–25 °C) aufbewahrt werden.

Zulassungsnummer

54642 (Swissmedic).

Zulassungsinhaber

Pfizer AG, Zürich.

Stand der Information

Februar 2009.

LPD 13MAY09

Der Text wurde behördlich genehmigt und vom verantwortlichen Unternehmen zur Publikation durch die Documed AG freigegeben. © Copyright 2009 by Documed AG, Basel. Die unberechtigte Nutzung und Weitergabe ist untersagt. [16.09.2009]