

Sildenafil ratiopharm[®] PAH 20 mg Filmtabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sildenafil ratiopharm[®] PAH 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 20 mg Sildenafil (als Citrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis gebrochen weiß, ca. 6,5 mm große, bikonvexe runde Filmtabletten mit der Prägung „20“ auf der einen und glatt auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Behandlung von erwachsenen Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Wirksamkeit konnte nachgewiesen werden bei primärer pulmonaler arterieller Hypertonie und bei pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit.

Kinder und Jugendliche

Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren mit pulmonaler arterieller Hypertonie. Die Wirksamkeit konnte anhand der Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit oder der pulmonalen Hämodynamik nachgewiesen werden bei primärer pulmonaler arterieller Hypertonie und bei pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit angeborenen Herzerkrankungen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung mit der Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie hat. Im Falle einer klinischen Verschlechterung trotz einer Behandlung mit *Sildenafil ratiopharm[®] PAH* sollten andere Formen der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt 20 mg dreimal täglich (TID). Ärzte sollten Patienten, die eine Einnahme von *Sildenafil ratiopharm[®] PAH* vergessen haben, anhalten, so bald wie möglich eine Dosis einzunehmen und dann mit der normalen Dosis fortzufahren. Zum Ausgleichen einer vergessenen Einnahme sollten die Patienten keine doppelte Dosis einnehmen.

Kinder und Jugendliche (1 bis 17 Jahre)

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr bis 17 Jahren beträgt die empfohlene Dosis bei Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 20 kg 10 mg dreimal täglich und bei Patienten mit einem Körpergewicht > 20 kg 20 mg dreimal täglich. Höhere als die empfohlenen Dosen sollten bei pädiatrischen Patienten mit PAH nicht angewendet werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1). Die 20-mg-Tablette sollte nicht in Fällen angewendet werden, in denen 10 mg dreimal täglich bei jüngeren Patienten gegeben werden sollten. Andere Darreichungsformen stehen für Patienten ≤ 20 kg und andere jüngere Patienten, die nicht in der Lage sind Tabletten zu schlucken, zur Verfügung.

Patienten, die zusätzlich weitere Arzneimittel anwenden

Generell sollte jede Dosisanpassung nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abschätzung vorgenommen werden. Wenn Sildenafil Patienten verabreicht wird, die bereits CYP3A4-Hemmer wie Erythromycin oder Saquinavir erhalten, sollte eine Dosisreduktion auf zweimal täglich 20 mg erwogen werden. Bei gleichzeitiger Gabe mit stärkeren CYP3A4-Hemmern wie Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon wird eine Dosisreduktion auf einmal täglich 20 mg empfohlen. Zur Anwendung von Sildenafil mit den stärksten CYP3A4-Hemmern siehe Abschnitt 4.3.

Sildenafil ratiopharm[®] PAH 20 mg Filmtabletten

ratiopharm

Bei gleichzeitiger Gabe mit CYP3A4-Induktoren können Dosisanpassungen für Sildenafil notwendig werden (siehe Abschnitt 4.5).

Spezielle Patientenpopulationen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Die anhand der 6-Minuten-Gehstrecke gemessene klinische Wirksamkeit kann bei älteren Patienten verringert sein.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, einschließlich solchen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), sind keine initialen Dosisanpassungen erforderlich. Nur wenn die Therapie nicht gut vertragen wird, sollte nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung eine Dosisreduktion auf 20 mg zweimal täglich erwogen werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klassen A und B) sind keine initialen Dosisanpassungen erforderlich. Nur wenn die Therapie nicht gut vertragen wird, sollte nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Bewertung eine Dosisreduktion auf 20 mg zweimal täglich erwogen werden.

Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) ist *Sildenafil ratiopharm[®] PAH* kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche (Kinder unter 1 Jahr und Neugeborene)

Außerhalb der zugelassenen Indikationen darf Sildenafil nicht bei Neugeborenen mit persistierender pulmonaler Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) angewendet werden, da das Risiko größer als der Nutzen ist (siehe Abschnitt 5.1). Die Sicherheit und Wirksamkeit von *Sildenafil ratiopharm[®] PAH* bei Kindern unter 1 Jahr mit anderen Erkrankungen sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Absetzen der Behandlung

Anhand limitierter Daten ist anzunehmen, dass ein plötzliches Absetzen von *Sildenafil ratiopharm[®] PAH* keinen Rebound-Effekt mit einer Verschlechterung der pulmonalen arteriellen Hypertonie verursacht. Allerdings sollte zur Vermeidung einer möglichen und plötzlichen klinischen Verschlechterung während des Absetzens eine allmähliche Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden. Während des Absetzens wird eine engmaschigere Überwachung empfohlen.

Art der Anwendung

Sildenafil ratiopharm[®] PAH ist nur zum Einnehmen bestimmt. Die Tabletten sollten in Abständen von etwa 6 bis 8 Stunden mit oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Gleichzeitige Gabe mit Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie Amylnitrit) oder Nitraten jeglicher Form aufgrund der hypotensiven Effekte von Nitraten (siehe Abschnitt 5.1).

Die gleichzeitige Gabe 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).

Kombination mit den stärksten CYP3A4-Hemmern (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir) (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die aufgrund einer nicht-arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf einem Auge verloren haben, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen PDE5-Hemmer-Exposition in Zusammenhang stand oder nicht (siehe Abschnitt 4.4).

Die Sicherheit von Sildenafil wurde bei folgenden Patientensubgruppen nicht untersucht und seine Anwendung bei diesen Gruppen ist daher kontraindiziert:

- schwere Einschränkung der Leberfunktion,
- kürzlich zurückliegender Schlaganfall oder Herzinfarkt,
- schwere Hypotonie (Blutdruck < 90/50 mmHg) bei Behandlungsbeginn.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Wirksamkeit von *Sildenafil ratiopharm® PAH* bei Patienten mit schwerer pulmonaler arterieller Hypertonie (Funktionsklasse IV) wurde bisher nicht untersucht. Falls sich der klinische Zustand verschlechtert, sollten Therapien in Erwägung gezogen werden, die für ein schweres Stadium der Krankheit empfohlen werden (z. B. Epoprostenol) (siehe Abschnitt 4.2). Das Nutzen-Risiko-Profil von Sildenafil bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie der WHO-Funktionsklasse I wurde nicht untersucht.

Studien mit Sildenafil wurden bei der pulmonalen arteriellen Hypertonie in Verbindung mit primären (idiopathischen) Bindegewebskrankheiten und mit angeborenen Herzerkrankungen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1). Die Anwendung von Sildenafil bei anderen Formen der PAH wird nicht empfohlen.

In der pädiatrischen Langzeit-Anschlussstudie wurde bei Patienten, die höhere als die empfohlenen Dosen erhielten, eine Zunahme von Todesfällen beobachtet. Deshalb sollten bei pädiatrischen Patienten mit PAH höhere als die empfohlenen Dosen nicht angewendet werden (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.1).

Retinitis pigmentosa

Die Sicherheit von Sildenafil wurde bei Patienten mit bekannter erblich bedingter degenerativer Retinaerkrankung wie beispielsweise *Retinitis pigmentosa* (eine Minderheit dieser Patienten hat eine genetisch bedingte Störung der retinalen Phosphodiesterasen) nicht untersucht und seine Anwendung kann daher nicht empfohlen werden.

Gefäßerweiternde Wirkung

Bei der Verordnung von Sildenafil sollen Ärzte sorgfältig abwägen, ob Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen durch die leichten bis mäßigen gefäßerweiternden Wirkungen von Sildenafil beeinträchtigt werden könnten. Hierzu zählen beispielsweise Patienten mit Hypotonie, Patienten mit Dehydratation, einer schweren Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts oder autonomer Dysfunktion (siehe Abschnitt 4.4).

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Nach der Markteinführung von Sildenafil zur Behandlung der männlichen erektilen Dysfunktion wurden schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, plötzlicher Herztod, ventrikuläre Arrhythmie, zerebrovaskuläre Blutung, transitorische ischämische Attacke, Hypertonie und Hypotonie im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von Sildenafil berichtet. Die meisten dieser Patienten hatten vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren. Für viele Ereignisse wurde berichtet, dass sie während oder kurz nach dem Geschlechtsverkehr auftraten, und für einige wenige, dass sie kurz nach der Anwendung von Sildenafil ohne sexuelle Aktivität auftraten. Es ist nicht möglich zu beurteilen, ob diese Ereignisse direkt mit diesen Faktoren oder mit anderen Faktoren in Zusammenhang stehen.

Priapismus

Eine Anwendung von Sildenafil bei Patienten mit anatomischer Penismissbildung (wie etwa Angulation, Fibrose im Bereich der Corpora cavernosa oder die Peyronie-Krankheit) sowie bei Patienten mit für Priapismus prädisponierenden Erkrankungen (wie Sichelzellenanämie, Plasmozytom, Leukämie) sollte mit entsprechender Vorsicht erfolgen.

Nach der Markteinführung wurden verlängerte Erektionen und Priapismus unter Sildenafil-Behandlung berichtet. Falls eine Erektion länger als 4 Stunden anhält, sollte der Patient sofort medizinische Hilfe aufsuchen. Wird ein Priapismus nicht sofort behandelt, kann dies zu Gewebeschädigung im Penis und dauerhaftem Potenzverlust führen (siehe Abschnitt 4.8).

Vaso-okklusive Krise bei Patienten mit Sichelzellenanämie

Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie nach einer Sichelzellenanämie sollte Sildenafil nicht angewendet werden. In einer klinischen Studie wurden Ereignisse vaso-okklusiver Krisen, die zu einer Krankenseinweisung führten, bei den Patienten, die Sildenafil erhielten, häufiger berichtet als bei denen, die Placebo erhielten, was zu einem vorzeitigen Abbruch dieser Studie führte.

Sehstörungen

In Zusammenhang mit der Einnahme von Sildenafil und anderen PDE5-Hemmern sind Fälle von Sehstörungen spontan berichtet worden. Fälle von nicht-arteriitischer anteriorer ischämischer Optikusneuropathie, einer seltenen Erkrankung, sind in Zusammenhang mit der Einnahme von Sildenafil und anderen PDE5-Hemmern spontan und in einer Beobachtungsstudie berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Im Falle jeglicher plötzlicher Sehstörung sollte die Behandlung sofort abgebrochen und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Alphablocker

Wenn Patienten unter Alphablocker-Therapie Sildenafil erhalten, ist Vorsicht geboten, da eine gleichzeitige Anwendung bei empfindlichen Personen zu symptomatischer Hypotonie führen kann (siehe Abschnitt 4.5). 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. Ärzte sollten die Patienten darüber aufklären, wie sie sich beim Auftreten von Symptomen einer orthostatischen Hypotonie verhalten sollen.

Sildenafil ratiopharm[®] PAH 20 mg Filmtabletten

ratiopharm

Blutungsstörungen

Studien an menschlichen Thrombozyten erbrachten Hinweise, dass Sildenafil die antiaggregatorische Wirkung von Nitroprussid-Natrium *in vitro* verstärkt. Es liegen keine Daten über die Sicherheit der Anwendung von Sildenafil an Patienten mit Blutungsstörungen oder aktiven peptischen Ulzera vor. Daher sollte die Gabe von Sildenafil bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Vitamin-K-Antagonisten

Bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie, insbesondere bei einer pulmonalen arteriellen Hypertonie in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit, besteht bei Beginn einer Therapie mit Sildenafil unter laufender Behandlung mit einem Vitamin-K-Antagonisten möglicherweise ein erhöhtes Blutungsrisiko.

Venenverschlusskrankheit

Für die Anwendung von Sildenafil bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit einer pulmonalen Venenverschlusskrankheit liegen bisher keine Daten vor. Allerdings wurden für die Anwendung von Vasodilatoren (hauptsächlich Prostacyclin) bei solchen Patienten Fälle von lebensbedrohlichen Lungenödem beschrieben. Sollten daher bei der Anwendung von Sildenafil bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie Zeichen eines Lungenödems auftreten, ist an die Möglichkeit einer Venenverschlusskrankheit zu denken.

Anwendung von Sildenafil zusammen mit Bosentan

Die Wirksamkeit von Sildenafil bei Patienten, die gleichzeitig Bosentan erhalten, wurde nicht abschließend nachgewiesen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Gleichzeitige Gabe von anderen PDE5-Hemmern

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sildenafil bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen PDE5-Hemmern, einschließlich anderer sildenafilhaltiger Arzneimittel, ist in PAH-Patienten nicht untersucht worden. Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Sildenafil

In vitro- Studien

Der Sildenafil-Metabolismus wird grundsätzlich durch die Cytochrom-P450 (CYP)-Isoformen 3A4 (Hauptweg) und 2C9 (Nebenweg) vermittelt. Die Sildenafil-Clearance kann folglich durch Inhibitoren dieser Isoenzyme herabgesetzt und durch Induktoren dieser Isoenzyme erhöht sein. Zu Dosisempfehlungen siehe Abschnitte 4.2 und 4.3.

In vivo- Studien

Die gleichzeitige Gabe von oral appliziertem Sildenafil und intravenös appliziertem Epoprostenol wurde untersucht (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Die Wirksamkeit und Sicherheit bei gleichzeitiger Gabe von Sildenafil mit anderen Behandlungen der pulmonalen arteriellen Hypertonie (z. B. Ambrisentan, Iloprost) wurden in kontrollierten klinischen Studien nicht untersucht. Daher ist im Falle einer gleichzeitigen Gabe Vorsicht geboten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei gleichzeitiger Gabe von Sildenafil mit anderen PDE5-Hemmern wurden bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Eine populationspharmakokinetische Analyse der Daten aus klinischen Studien bei pulmonaler arterieller Hypertonie zeigte eine reduzierte Sildenafil-Clearance und/oder eine erhöhte orale Bioverfügbarkeit bei gemeinsamer Anwendung mit CYP3A4-Substraten und mit der Kombination von CYP3A4-Substraten und Betablockern. Diese waren die einzigen Faktoren mit einem statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sildenafil bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie. Die Sildenafil-Exposition war bei Patienten mit CYP3A4-Substraten und CYP3A4-Substraten plus Betablockern um 43 % bzw. 66 % höher als bei Patienten, die keine Arzneimittel aus diesen Klassen erhielten. Die Sildenafil-Exposition war bei einer Dosis von 80 mg dreimal täglich um das 5-Fache höher als bei einer Dosis von 20 mg dreimal täglich. Dieser Konzentrationsbereich entspricht der Erhöhung der Sildenafil-Exposition, die bei speziell konzipierten Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit CYP3A4-Hemmern (mit Ausnahme der stärksten CYP3A4-Hemmer wie Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir) beobachtet wurden.

CYP3A4-Induktoren scheinen einen erheblichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sildenafil bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie zu haben. Dies konnte in einer *in vivo*-Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen mit dem CYP3A4-Induktor Bosentan bestätigt werden.

Sildenafil ratiopharm[®] PAH 20 mg Filmtabletten

ratiopharm

Bei gesunden Freiwilligen führte die gleichzeitige Anwendung von zweimal täglich 125 mg Bosentan (einem mäßigen Induktor von CYP3A4, CYP2C9 und möglicherweise auch von CYP2C19) mit dreimal täglich 80 mg Sildenafil (im Steady State) über 6 Tage zu einer Verringerung der AUC von Sildenafil um 63 %. Bei einer populationspharmakokinetischen Analyse von Sildenafil-Daten erwachsener PAH-Patienten in klinischen Studien, darunter eine 12-wöchige Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von 20 mg Sildenafil oral dreimal täglich zusätzlich zu einer stabilen Dosis von Bosentan (62,5 mg bis 125 mg zweimal täglich), zeigte sich eine Verminderung der Sildenafil-Exposition unter der gleichzeitigen Gabe von Bosentan, ähnlich wie sie bei gesunden Freiwilligen beobachtet wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Bei Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut und Rifampicin anwenden, muss die Wirksamkeit von Sildenafil genau überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung des HIV-Protease-Hemmers Ritonavir, eines hochpotenten P450-Hemmers, im Steady State (zweimal täglich 500 mg) mit Sildenafil (100-mg-Einzeldosis) bewirkte eine 300 %ige (4-fache) Steigerung der C_{max} von Sildenafil und eine 1.000 %ige (11-fache) Steigerung der Plasma-AUC von Sildenafil. Nach 24 Stunden betrug die Sildenafil-Plasmaspiegel noch immer etwa 200 ng/ml im Vergleich zu etwa 5 ng/ml nach alleiniger Gabe von Sildenafil. Dies entspricht den ausgeprägten Effekten von Ritonavir auf ein breites Spektrum von P450-Substraten. Aufgrund dieser pharmakokinetischen Ergebnisse ist die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil und Ritonavir bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung des HIV-Protease-Hemmers Saquinavir, eines CYP3A4-Hemmers, im Steady State (dreimal täglich 1.200 mg) mit Sildenafil (100-mg-Einzeldosis) bewirkte eine 140 %ige Steigerung der C_{max} von Sildenafil und eine 210 %ige Steigerung der AUC von Sildenafil. Sildenafil hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Saquinavir. Zu Dosisempfehlungen siehe Abschnitt 4.2.

Bei Anwendung einer Einzeldosis von 100 mg Sildenafil gemeinsam mit Erythromycin, einem mäßigen CYP3A4-Hemmer, im Steady State (zweimal täglich 500 mg für 5 Tage) erhöhte sich die systemische Sildenafil-Exposition (AUC) um 182 %. Zu Dosisempfehlungen siehe Abschnitt 4.2. Bei gesunden männlichen Freiwilligen konnte kein Einfluss von Azithromycin (500 mg täglich über 3 Tage) auf die AUC, C_{max} , t_{max} , Eliminationsrate oder auf die sich daraus ergebende Halbwertszeit von Sildenafil oder auf seinen Hauptmetaboliten im Kreislauf festgestellt werden. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig. Cimetidin (800 mg), ein Cytochrom-P450-Hemmer und ein unspezifischer CYP3A4-Hemmer, bewirkte eine 56 %ige Steigerung der Sildenafil-Plasmakonzentrationen, wenn es gesunden Freiwilligen gleichzeitig mit Sildenafil (50 mg) gegeben wurde. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Bei den stärksten CYP3A4-Hemmern wie beispielsweise Ketoconazol oder Itraconazol dürften ähnliche Effekte wie bei Ritonavir zu erwarten sein (siehe Abschnitt 4.3). Bei CYP3A4-Hemmern wie z. B. Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon wird erwartet, dass der Effekt zwischen dem von Ritonavir und dem von CYP3A4-Hemmern wie z. B. Saquinavir oder Erythromycin liegt – man vermutet eine 7-fach höhere Exposition. Bei der Anwendung von CYP3A4-Hemmern werden daher Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Eine populationspharmakokinetische Analyse von Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie lässt vermuten, dass die gemeinsame Anwendung von Betablockern in Kombination mit CYP3A4-Substraten zu einer zusätzlichen Erhöhung der Sildenafil-Exposition im Vergleich zu einer alleinigen Anwendung von CYP3A4-Substraten führen könnte.

Grapefruitsaft ist ein schwacher Hemmer des CYP3A4-Stoffwechsels in der Darmwand und kann eine geringe Steigerung der Sildenafil-Plasmaspiegel bewirken. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig, die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil mit Grapefruitsaft wird jedoch nicht empfohlen.

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

Die gleichzeitige Anwendung von oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol 30 µg und Levonorgestrel 150 µg) hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sildenafil.

Nicorandil wirkt zweifach, indem es gleichzeitig die Kaliumkanäle aktiviert und als Nitrat wirkt. Aufgrund der Nitratkomponente besteht die Möglichkeit einer schwerwiegenden Wechselwirkung mit Sildenafil (siehe Abschnitt 4.3).

Wirkungen von Sildenafil auf andere Arzneimittel

In vitro- Studien

Sildenafil ist ein schwacher Inhibitor der Cytochrom-P450-Isoformen 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$).

Es liegen keine Daten hinsichtlich der Wechselwirkung zwischen Sildenafil und unspezifischen Phosphodiesterase-Hemmern wie Theophyllin oder Dipyridamol vor.

Sildenafil ratiopharm[®] PAH 20 mg Filmtabletten

ratiopharm

In vivo- Studien

Bei gleichzeitiger Anwendung von Sildenafil (50 mg) zeigten sich keine signifikanten Wechselwirkungen mit Tolbutamid (250 mg) oder mit Warfarin (40 mg), die beide durch CYP2C9 verstoffwechselt werden.

Sildenafil hatte keine signifikante Wirkung auf die Atorvastatin-Exposition (AUC um 11 % erhöht), was vermuten lässt, dass Sildenafil keinen klinisch relevanten Effekt auf CYP3A4 hat.

Es wurden keine Wechselwirkungen zwischen Sildenafil (100-mg-Einzeldosis) und Acenocoumarol beobachtet.

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 Freiwilligen durch Sildenafil (50 mg) nicht gesteigert.

In einer Studie an gesunden Freiwilligen führte Sildenafil im Steady State (80 mg dreimal täglich) zu einer Erhöhung der AUC von Bosentan (125 mg zweimal täglich) um 50 %. Eine populationspharmakokinetische Analyse der Daten aus einer Studie mit erwachsenen PAH-Patienten mit einer bestehenden Bosentan-Therapie (62,5 mg bis 125 mg zweimal täglich) ergab bei gleichzeitiger Gabe von Sildenafil im Steady State (20 mg dreimal täglich) eine Erhöhung (20 % [95 %-KI: 9,8 bis 30,8]) der AUC von Bosentan, die geringer war als die bei gesunden Freiwilligen mit gleichzeitiger Gabe von 80 mg Sildenafil dreimal täglich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

In einer spezifischen Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen erhielten Hypertoniker Sildenafil (100 mg) zusammen mit Amlodipin. Es zeigte sich eine zusätzliche Senkung des Blutdrucks im Liegen um 8 mmHg systolisch und um 7 mmHg diastolisch. Das Ausmaß dieser zusätzlichen Blutdrucksenkung war ähnlich der Blutdrucksenkung, die nach alleiniger Anwendung von Sildenafil an gesunden Freiwilligen beobachtet wurde.

In drei spezifischen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen wurden der Alphablocker Doxazosin (4 mg und 8 mg) und Sildenafil (25 mg, 50 mg oder 100 mg) gemeinsam an Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) angewendet, die eine Therapie mit Doxazosin in stabiler Dosis erhielten. Bei diesen Studienpopulationen zeigten sich mittlere zusätzliche Senkungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Liegen um 7/7 mmHg, 9/5 mmHg bzw. 8/4 mmHg und mittlere zusätzliche Senkungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Stehen um 6/6 mmHg, 11/4 mmHg bzw. 4/5 mmHg. Bei gleichzeitiger Anwendung von Sildenafil und Doxazosin an Patienten mit stabil eingestellter Doxazosin-Dosis gab es vereinzelt Berichte der Patienten über eine symptomatische orthostatische Hypotonie. Diese Berichte beinhalteten Schwindelgefühl und Schwindel, jedoch keine Synkope. Eine gleichzeitige Anwendung von Sildenafil bei Patienten mit Alphablocker-Therapie kann bei empfindlichen Personen zu orthostatischer Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.4).

Sildenafil (100-mg-Einzeldosis) hatte keinen Einfluss auf die Steady-State-Pharmakokinetik des HIV-Protease-Hemmers Saquinavir, der ein CYP3A4-Substrat/Hemmer ist.

Entsprechend seiner bekannten Wirkung auf den Stickstoffmonoxid-cGMP-Stoffwechsel (siehe Abschnitt 5.1) konnte gezeigt werden, dass Sildenafil die blutdrucksenkenden Effekte 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-Hemmer 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 der Kombination in der untersuchten Studienpopulation. Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat zusammen mit PDE5-Hemmern, inklusive Sildenafil, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Sildenafil hatte keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Plasmaspiegel von oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol 30 µg und Levonorgestrel 150 µg).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter und Kontrazeption bei Männern und Frauen

Wegen fehlender Daten zu den Auswirkungen von Sildenafil bei Schwangeren wird Sildenafil ratiopharm[®] PAH bei Frauen im gebärfähigen Alter nur dann empfohlen, wenn gleichzeitig zuverlässige Maßnahmen zur Empfängnisverhütung angewandt werden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten aus der Anwendung von Sildenafil bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkten oder indirekten gesundheitsschädlichen Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft und embryonale/fetale Entwicklung. Tierexperimentelle Studien haben eine Toxizität hinsichtlich der postnatalen Entwicklung gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Sildenafil ratiopharm[®] PAH 20 mg Filmtabletten

ratiopharm

Aufgrund fehlender Daten sollte *Sildenafil ratiopharm[®] PAH* bei Schwangeren nicht angewendet werden, es sei denn, eine Anwendung ist dringend erforderlich.

Stillzeit

Es liegen keine geeigneten und gut kontrollierten Studien an stillenden Frauen vor. Daten von einer stillenden Frau weisen darauf hin, dass Sildenafil und sein aktiver Metabolit *N*-Desmethylsildenafil in sehr geringen Konzentrationen in die Muttermilch ausgeschieden werden. Es liegen keine klinischen Daten dazu vor, ob Sildenafil nachteilige Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder hat. Die aufgenommenen Mengen lassen jedoch keine nachteiligen Auswirkungen erwarten. Verschreibende Ärzte sollten den klinischen Bedarf der Mutter für eine Anwendung von Sildenafil und mögliche nachteilige Auswirkungen auf den gestillten Säugling sorgfältig gegeneinander abwägen.

Fertilität

Basierend auf den konventionellen Studien zur Fertilität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

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

Sildenafil ratiopharm[®] PAH hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Da in klinischen Studien mit Sildenafil über Schwindelgefühl und Sehstörungen berichtet wurde, sollen die Patienten darauf achten, wie sie auf die Einnahme von *Sildenafil ratiopharm[®] PAH* reagieren, bevor sie ein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In der placebokontrollierten Zulassungsstudie mit Sildenafil bei pulmonaler arterieller Hypertonie wurden insgesamt 207 Patienten auf Sildenafil in einer Tagesdosis von 20 mg, 40 mg oder 80 mg TID randomisiert und 70 Patienten auf Placebo. Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen. Bei den mit 20 mg, 40 mg oder 80 mg Sildenafil TID behandelten Patienten betrug die Gesamtabbruchrate 2,9 %, 3,0 % bzw. 8,5 % im Vergleich zu 2,9 % unter Placebo. Von den 277 Probanden, die in der Zulassungsstudie behandelt wurden, wurden 259 in eine Langzeit-Fortsetzungsstudie aufgenommen, in der Dosen von bis zu 80 mg dreimal täglich (das 4-Fache der empfohlenen Dosis von 20 mg dreimal täglich) gegeben wurden. Nach 3 Jahren erhielten noch 87 % der 183 Patienten unter Studienmedikation 80 mg Sildenafil TID.

In einer placebokontrollierten Studie mit Sildenafil als Begleitmedikation zu intravenös verabreichtem Epoprostenol bei pulmonaler arterieller Hypertonie wurden insgesamt 134 Patienten mit Sildenafil (mit einer fixen Dosissteigerung von anfangs 20 mg, dann 40 mg und schließlich 80 mg jeweils dreimal täglich, entsprechend der Verträglichkeit) und Epoprostenol sowie 131 Patienten mit Placebo und Epoprostenol behandelt. Die Behandlungsdauer betrug 16 Wochen. Die Häufigkeit von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse bei mit Sildenafil/Epoprostenol behandelten Patienten lag bei 5,2 %, im Vergleich zu 10,7 % bei mit Placebo/Epoprostenol behandelten Patienten. Zu den neuen berichteten Nebenwirkungen, die in der Sildenafil/Epoprostenol-Gruppe häufiger auftraten, zählten: okuläre Hyperämie, verschwommenes Sehen, Nasenschleimhautschwellung, nächtliche Schweißausbrüche, Rückenschmerzen und Mundtrockenheit. Bekannte Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Gliederschmerzen und Ödeme wurden häufiger bei mit Sildenafil/Epoprostenol behandelten Patienten als bei mit Placebo/Epoprostenol behandelten Patienten beobachtet. Von den Probanden, die diese initiale Studie abschlossen, wurden 242 in eine Langzeit-Fortsetzungsstudie aufgenommen. Dosen von bis zu 80 mg TID wurden gegeben, und nach 3 Jahren erhielten noch 68 % der 133 Patienten unter Studienmedikation 80 mg Sildenafil TID.

In den zwei placebokontrollierten Studien waren die unerwünschten Ereignisse im Allgemeinen leichter bis mäßiger Art. Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen (Häufigkeit: 10 % oder größer) mit Sildenafil im Vergleich zu Placebo waren Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Dyspepsie, Diarrhoe und Gliederschmerzen.

Tabelle der Nebenwirkungen

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Nebenwirkungen, die bei > 1 % der mit Sildenafil behandelten Patienten und häufiger (Unterschied > 1 %) unter Sildenafil in der Zulassungsstudie oder in den kombinierten Datensätzen der beiden placebokontrollierten Studien zur pulmonalen arteriellen Hypertonie mit Dosen von 20, 40 oder 80 mg Sildenafil TID auftraten. Die Nebenwirkungen sind nach Organsystem und Häufigkeit gegliedert: Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100, < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) und Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Meldungen nach Markteinführung sind kursiv angegeben.

Sildenafil ratiopharm[®] PAH 20 mg Filmtabletten

ratiopharm

Systemorganklassen gemäß MedDRA (V. 14.0)	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Häufig	Cellulitis, Grippe, Bronchitis, Sinusitis, Rhinitis, Gastroenteritis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Häufig	Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Häufig	Flüssigkeitsretention
Psychiatrische Erkrankungen Häufig	Schlaflosigkeit, Angst
Erkrankungen des Nervensystems Sehr häufig Häufig	Kopfschmerz Migräne, Tremor, Parästhesie, Brennen, Hypästhesie
Augenerkrankungen Häufig Gelegentlich Nicht bekannt	Netzhautblutung, Sehverschlechterung, verschwommenes Sehen, Photophobie, Chromatopsie, Zyanopsie, Augenreizung, okuläre Hyperämie Sehschärfe vermindert, Doppelsehen, anomale Sinnesempfindung des Auges <i>nicht-arterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION)*, retinaler Gefäßverschluss*, Gesichtsfelddefekt*</i>
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths Häufig Nicht bekannt	Vertigo <i>Hörsturz</i>
Gefäßerkrankungen Sehr häufig Nicht bekannt	Hitzegefühl <i>Hypotonie</i>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Häufig	Epistaxis, Husten, Nasenverstopfung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig Häufig	Diarrhoe, Dyspepsie Gastritis, gastroösophageale Refluxerkrankung, Hämorrhoiden, aufgetriebener Bauch, Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Häufig Nicht bekannt	Alopezie, Erythem, nächtliche Schweißausbrüche <i>Ausschlag</i>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Sehr häufig Häufig	Schmerz in einer Extremität Myalgie, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Gelegentlich	Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse Gelegentlich Nicht bekannt	Penisblutung, Hämatospermie, Gynäkomastie <i>Priapismus, vermehrte Erektionen</i>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Häufig	Fieber

*Diese unerwünschten Ereignisse wurden bei Patienten, die Sildenafil zur Behandlung der männlichen erektilen Dysfunktion (MED) einnahmen, berichtet.

Sildenafil ratiopharm[®] PAH 20 mg Filmtabletten

ratiopharm

Kinder und Jugendliche

In der placebokontrollierten Sildenafil-Studie bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie im Alter von 1 bis 17 Jahren wurden insgesamt 174 Patienten dreimal täglich mit niedrigen Dosen von Sildenafil (10 mg bei Patienten > 20 kg; kein Patient ≤ 20 kg erhielt die niedrige Dosis), mittleren Dosen (10 mg bei Patienten ≥ 8 bis 20 kg; 20 mg bei Patienten ≥ 20 bis 45 kg; 40 mg bei Patienten > 45 kg) oder hohen Dosen (20 mg bei Patienten ≥ 8 bis 20 kg; 40 mg bei Patienten ≥ 20 bis 45 kg; 80 mg bei Patienten > 45 kg) behandelt und 60 erhielten Placebo.

Das in dieser Studie bei Kindern beobachtete Nebenwirkungsprofil entsprach im Allgemeinen dem bei Erwachsenen (siehe oben stehende Tabelle). Die häufigsten Nebenwirkungen (mit einer Häufigkeit von ≥ 1 %), die bei mit Sildenafil behandelten Patienten (alle Dosierungen) auftraten, mit einer Häufigkeit von > 1 % gegenüber der Patienten, die Placebo erhielten, waren Fieber, Infektion der oberen Atemwege (je 11,5 %), Erbrechen (10,9 %), vermehrte Erektionen (einschließlich spontaner Erektion des Penis bei männlichen Probanden) (9,0 %), Übelkeit, Bronchitis (je 4,6 %), Pharyngitis (4,0 %), Rhinorrhoe (3,4 %) und Pneumonie, Rhinitis (je 2,9 %).

Von den 234 pädiatrischen Patienten, die in der placebokontrollierten Kurzzeit-Studie behandelt wurden, haben 220 Patienten an der Langzeit-Anschlussstudie teilgenommen. Teilnehmer, die eine aktive Sildenafil-Therapie erhalten hatten, haben die gleichen Behandlungsschemata fortgeführt, während die Teilnehmer aus der Placebo-Gruppe der Kurzzeit-Studie randomisiert einer Sildenafil-Behandlung zugeordnet wurden.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die während der gesamten Dauer der Kurzzeit- und Langzeit-Studien berichtet wurden, waren im Allgemeinen mit denen vergleichbar, die in der Kurzzeit-Studie beobachtet wurden. Nebenwirkungen, die bei > 10 % der 229 mit Sildenafil behandelten Patienten (kombinierte Dosisgruppe, einschließlich 9 Patienten, die die Langzeit-Studie nicht fortgesetzt haben) auftraten, waren Infektion der oberen Atemwege (31 %), Kopfschmerz (26 %), Erbrechen (22 %), Bronchitis (20 %), Pharyngitis (18 %), Fieber (17 %), Diarrhoe (15 %) und Grippe, Epistaxis (jeweils 12 %). Der Schweregrad der meisten dieser Nebenwirkungen wurde als leicht bis mäßig eingestuft.

Bei 94 (41 %) der 229 Patienten, die Sildenafil erhielten, wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet. Von den 94 Patienten, die ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gemeldet haben, waren 14/55 (25,5 %) Probanden in der Gruppe mit der geringen Dosis, 35/74 (47,3 %) in der Gruppe mit der mittleren Dosis und 45/100 (45 %) in der Gruppe mit der hohen Dosis. Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % bei Sildenafil-Patienten (kombinierte Dosen) auftraten, waren Pneumonie (7,4 %), Herzinsuffizienz, pulmonale Hypertonie (je 5,2 %), Infektion der oberen Atemwege (3,1 %), Rechtsherzinsuffizienz, Gastroenteritis (je 2,6 %), Synkope, Bronchitis, Bronchopneumonie, pulmonale arterielle Hypertonie (je 2,2 %), Brustkorbschmerz, Karies (je 1,7 %) und kardiogener Schock, virale Gastroenteritis, Harnwegsinfektion (je 1,3 %).

Die folgenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden als behandlungsbedingt bewertet: Enterokolitis, Konvulsion, Überempfindlichkeit, Stridor, Hypoxie, Schallempfindungsschwäche und ventrikuläre Arrhythmie.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

In Studien erhielten Freiwillige Einzeldosen bis zu 800 mg. Die hierbei beobachteten Nebenwirkungen waren ähnlich wie die bei niedrigeren Dosen, lediglich die Inzidenzraten und Schweregrade waren erhöht. Bei Einzeldosen von 200 mg war die Inzidenz der Nebenwirkungen (Kopfschmerz, Hitzegefühl, Schwindelgefühl, Dyspepsie, Nasenverstopfung und Sehstörungen) erhöht.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Mittel bei erektiler Dysfunktion ATC-Code: G04BE03

Wirkmechanismus

Sildenafil ist ein wirksamer und selektiver Hemmer der für zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) spezifischen Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5), dem Enzym, das für den Abbau von cGMP verantwortlich ist. Abgesehen von seinem Vorliegen im Corpus cavernosum des Penis findet sich PDE5 auch in den Lungengefäßen. Sildenafil erhöht somit cGMP innerhalb der glatten Muskelzellen der Lungengefäße und führt so zu einer Entspannung.

Sildenafil ratiopharm[®] PAH 20 mg Filmtabletten

ratiopharm

Bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie kann dies zu einer Vasodilatation im pulmonalen Gefäßsystem und – in geringerem Ausmaß – zu einer Vasodilatation im systemischen Kreislauf führen.

Pharmakodynamische Wirkungen

In vitro Studien zeigten, dass Sildenafil für PDE5 selektiv ist. Es wirkt stärker auf PDE5 als auf andere bekannte Phosphodiesterasen. Die Selektivität für PDE5 ist um das 10-Fache höher als für PDE6, die am Phototransduktionsprozess in der Retina beteiligt ist. Es zeigte sich eine 80-fach höhere Selektivität für PDE5 als für PDE1 und eine um mehr als das 700-Fache höhere Selektivität als für PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 und 11. Insbesondere hat Sildenafil 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-Isoform.

Sildenafil bewirkt geringe und vorübergehende Reduktionen des systemischen Blutdrucks, die in den meisten Fällen keine klinisch relevanten Effekte zur Folge haben. Nach Langzeitdosierung von 80 mg dreimal täglich an Patienten mit systemischer Hypertonie war die mittlere Veränderung des systolischen und des diastolischen Blutdrucks eine Senkung von 9,4 mmHg bzw. 9,1 mmHg gegenüber dem Ausgangswert. Nach Langzeitdosierung von 80 mg dreimal täglich an Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie wurden geringere Effekte auf die Blutdrucksenkung beobachtet (eine Senkung von jeweils 2 mmHg systolisch und diastolisch). Bei der empfohlenen Dosis von dreimal täglich 20 mg wurde keine Senkung des systolischen oder diastolischen Blutdrucks beobachtet.

Einmalige orale Dosen von bis zu 100 mg Sildenafil ergab bei gesunden Freiwilligen keine klinisch relevanten Auswirkungen auf das EKG. Nach Langzeitdosierung von dreimal täglich 80 mg Sildenafil bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie wurden keine klinisch relevanten Veränderungen des EKG beobachtet.

In einer Studie zu den hämodynamischen Effekten einer oralen Einmalgabe von 100 mg Sildenafil bei 14 Patienten mit schwerer (> 70 %ige Stenose mindestens einer Koronararterie) koronarer Herzkrankheit (KHK) nahmen 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.

Leichte und vorübergehende Veränderungen des Farbsehens (Blau/Grün) wurden bei einigen Probanden 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, placebokontrollierten Studie bei 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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH)

Es wurde eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie bei 278 Patienten mit primärer pulmonaler arterieller Hypertonie, PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit und PAH nach chirurgischer Korrektur eines angeborenen Herzfehlers durchgeführt. Die Patienten wurden für eine von 4 Behandlungsgruppen randomisiert: Placebo, Sildenafil 20 mg, Sildenafil 40 mg oder Sildenafil 80 mg, je dreimal täglich. Von den 278 randomisierten Patienten erhielten 277 Patienten zumindest 1 Dosis der Studienmedikation. Die Studienpopulation umfasste 68 (25 %) Männer und 209 (75 %) Frauen mit einem mittleren Alter von 49 Jahren (Altersbereich: 18 bis 81 Jahre) und einer 6-Minuten-Gehstrecke zwischen 100 und 450 Meter (Mittelwert: 344 Meter) bei Studienbeginn. 175 Patienten (63 %) hatten eine Diagnose mit primärer pulmonaler Hypertonie, 84 (30 %) eine Diagnose mit PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit und 18 (7 %) der Patienten eine Diagnose mit PAH nach einer chirurgischen Korrektur eines angeborenen Herzfehlers. Die meisten Patienten gehörten in die WHO-Funktionsklasse II (107/277; 39 %) oder III (160/277; 58 %) und wiesen bei Studienbeginn eine durchschnittliche 6-Minuten-Gehstrecke von 378 Meter bzw. 326 Meter auf, weniger Patienten wurden bei Studienbeginn der Funktionsklasse I (1/277; 0,4 %) oder IV (9/277; 3 %) zugeordnet. Patienten mit einer linksventrikulären Auswurfraction < 45 % oder mit linksventrikulärer Verkürzungsfraction < 0,2 % waren von einer Teilnahme ausgeschlossen.

Sildenafil (oder Placebo) wurde zusätzlich zur bestehenden Therapie der Patienten verabreicht, die eine Kombination von Antikoagulanzen, Digoxin, Calciumantagonisten, Diuretika oder Sauerstoff umfassen konnte. Die Anwendung von Prostacyclin, Prostacyclinanaloga oder Endothelinrezeptor-Antagonisten als Zusatzbehandlung war ebenso wenig gestattet wie eine Argininsupplementation. Patienten, die zuvor auf eine Therapie mit Bosentan nicht angesprochen hatten, waren von einer Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6MGS) in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert. Für alle drei Sildenafil-Dosis-Gruppen zeigte sich im Vergleich zu der Gruppe mit Placebo eine statistisch signifikante Erhöhung der 6MGS. Die relative Erhöhung der 6MGS gegenüber Placebo betrug 45 Meter ($p < 0,0001$), 46 Meter ($p < 0,0001$) bzw. 50 Meter ($p < 0,001$) für Sildenafil 20 mg, 40 mg bzw. 80 mg TID. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Wirkung zwischen den einzelnen Dosen von Sildenafil. Bei Patienten mit einem Aus-

Sildenafil ratiopharm[®] PAH 20 mg Filmtabletten

ratiopharm

gangswert der 6MGS unter 325 Meter wurde eine verbesserte Wirksamkeit bei den höheren Dosen beobachtet (die Verbesserung gegenüber Placebo betrug 58 Meter, 65 Meter bzw. 87 Meter für 20 mg, 40 mg bzw. 80 mg TID).

Unter Berücksichtigung der WHO-Funktionsklassen konnte in der 20 mg-Dosis-Gruppe eine statistisch signifikante Erhöhung der 6MGS beobachtet werden: Für die Funktionsklassen II und III wurden gegenüber Placebo Erhöhungen um 49 Meter ($p = 0,0007$) bzw. 45 Meter ($p = 0,0031$) gemessen.

Die Verbesserung der 6MGS war nach 4 Wochen Behandlung feststellbar und dieser Effekt konnte auch über 8 und 12 Wochen aufrechterhalten werden. Die Ergebnisse waren im Allgemeinen bei den verschiedenen Subgruppen vergleichbar, wobei diese nach der Ätiologie (primäre PAH und PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit), den verschiedenen WHO-Funktionsklassen, Geschlecht, Rasse, den geographischen Regionen, dem mittleren PAP und dem pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) definiert waren.

Bei allen Dosen von Sildenafil zeigten die Patienten eine statistisch signifikante Reduktion des mittleren Pulmonalarteriendrucks (mPAP) und des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR) im Vergleich zu denen mit Placebo. Die placebokorrigierten Behandlungseffekte auf den mPAP betrugen $-2,7$ mmHg ($p = 0,04$), $-3,0$ mmHg ($p = 0,01$) bzw. $-5,1$ mmHg ($p < 0,0001$) für 20 mg, 40 mg bzw. 80 mg Sildenafil TID.

Die gegenüber Placebo relativen Behandlungseffekte auf den PVR betrugen -178 dyn.sec/cm⁵ ($p = 0,0051$), -195 dyn.sec/cm⁵ ($p = 0,0017$) bzw. -320 dyn.sec/cm⁵ ($p < 0,0001$) für 20 mg, 40 mg bzw. 80 mg Sildenafil TID. Nach 12 Wochen mit 20 mg, 40 mg bzw. 80 mg Sildenafil TID war die prozentuale Senkung des PVR proportional größer (11,2 %, 12,9 % bzw. 23,3 %) als die Reduktion für den systemischen Gefäßwiderstand (SGW) (7,2 %, 5,9 % bzw. 14,4 %). Der Einfluss von Sildenafil auf die Mortalität ist nicht bekannt.

Bei allen Sildenafil-Dosen ergab sich in Woche 12 bei einem größeren Prozentsatz der Patienten (nämlich bei 28 %, 36 % bzw. 42 % der Probanden mit Sildenafil-Dosen von 20 mg, 40 mg bzw. 80 mg TID) eine Verbesserung um mindestens 1 WHO-Funktionsklasse im Vergleich zu 7 % unter Placebo. Die jeweilige Odds-Ratio betrug 2,92 ($p = 0,0087$), 4,32 ($p = 0,0004$) bzw. 5,75 ($p < 0,0001$).

Langzeit-Überlebensdaten bei nicht vorbehandelten Patienten

Die in die Zulassungsstudie aufgenommen Patienten konnten als Fortsetzung an einer offenen Langzeitstudie teilnehmen. Nach 3 Jahren erhielten 87 % der Patienten eine Dosis von 80 mg TID. In der Zulassungsstudie wurden insgesamt 207 Patienten mit Sildenafil behandelt, und ihr Langzeit-Überlebensstatus wurde über mindestens 3 Jahre verfolgt. In dieser Population betrug die Kaplan-Meier-Schätzung für die 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensrate 96 %, 91 % bzw. 82 %. Bei Patienten mit einer WHO-Funktionsklasse II zu Studienbeginn betrug die Überlebensrate nach 1, 2 und 3 Jahren 99 %, 91 % bzw. 84 % und bei Patienten mit einer WHO-Funktionsklasse III zu Studienbeginn 94 %, 90 % bzw. 81 %.

Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten mit PAH (bei Kombination mit Epoprostenol)

Es wurde eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie mit 267 PAH-Patienten durchgeführt, die mit intravenös verabreichtem Epoprostenol eingestellt waren. Zu den PAH-Patienten gehörten sowohl Patienten mit primärer pulmonaler arterieller Hypertonie (212/267, 79 %) als auch Patienten mit PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit (55/267, 21 %). Die meisten Patienten entfielen auf die WHO-Funktionsklassen II (68/267, 26 %) und III (175/267, 66 %), weniger Patienten waren zu Studienbeginn der Funktionsklasse I (3/267, 1 %) oder IV (16/267, 6 %) zugeordnet, und bei einigen Patienten (5/267, 2 %) war die WHO-Funktionsklasse unbekannt. Die Patienten erhielten randomisiert intravenös verabreichtes Epoprostenol plus Placebo oder plus Sildenafil (bei einer fixen Dosissteigerung von anfangs 20 mg, dann 40 mg und schließlich 80 mg jeweils dreimal täglich, entsprechend der Verträglichkeit).

Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke in Woche 16 gegenüber dem Ausgangswert. Mit Sildenafil zeigte sich im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Erhöhung der 6-Minuten-Gehstrecke. Die mittlere placebokorrigierte Verlängerung der Gehstrecke unter Sildenafil betrug 26 Meter (95 %-KI: 10,8 bis 41,2; $p = 0,0009$). Bei Patienten mit einer Gehstrecke von ≥ 325 Metern zu Studienbeginn war der Behandlungseffekt 38,4 Meter zugunsten von Sildenafil; bei Patienten mit einer Gehstrecke von < 325 Metern zu Studienbeginn war der Behandlungseffekt 2,3 Meter zugunsten von Placebo. Bei Patienten mit primärer PAH war der Behandlungseffekt 31,1 Meter im Vergleich zu 7,7 Metern bei Patienten mit PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit. Aufgrund der geringen Fallzahlen in diesen einzelnen randomisierten Subgruppen könnten diese Unterschiede auch zufällig sein.

Im Vergleich zu Placebo wurde bei den Patienten unter Sildenafil eine statistisch signifikante Senkung des mittleren Pulmonalarteriendrucks (mPAP) erreicht. Dabei war Sildenafil überlegen, mit einem mittleren placebokorrigierten Effekt von $-3,9$ mmHg (95 %-KI: $-5,7$ bis $-2,1$; $p = 0,00003$). Ein sekundärer Endpunkt war die Zeit bis zum Eintreten einer klinischen Verschlechterung, die als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines die Erkrankung verschlechternden Ereignisses definiert war (Tod, Lungentransplantation, Beginn einer Bosentan-Therapie oder eine klinische Verschlechterung, die eine Veränderung der Epoprostenol-Therapie notwendig machte). Im Vergleich zu Placebo führte die Behandlung mit Sildenafil zu einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Eintreten einer klinischen Verschlechterung der PAH ($p = 0,0074$). In der Placebo-Gruppe kam es bei 23 Personen zum Auftreten von die Erkrankung verschlechternden Ereignissen (17,6 %) im Vergleich zu 8 Personen in der Sildenafil-Gruppe (6,0 %).

Sildenafil ratiopharm[®] PAH 20 mg Filtabletten

ratiopharm

Langzeit-Überlebensdaten aus der Studie bei bestehender Epoprostenol-Therapie

Die an der Studie mit bestehender Epoprostenol-Therapie eingeschlossenen Patienten konnten als Fortsetzung an einer offenen Langzeitstudie teilnehmen. Nach 3 Jahren erhielten 68 % der Patienten eine Dosis von 80 mg TID. Zu Studienbeginn wurden insgesamt 134 Patienten mit Sildenafil behandelt, und ihre Langzeit-Überlebensdaten wurden über mindestens 3 Jahre verfolgt. In dieser Population betragen die Kaplan-Meier-Schätzwerte der 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensrate 92 %, 81 % bzw. 74 %.

Wirksamkeit und Sicherheit bei erwachsenen Patienten mit PAH (bei gleichzeitiger Anwendung von Bosentan)

Es wurde eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie mit 103 klinisch stabilen PAH-Probanden (WHO FK II und III) durchgeführt, die seit mindestens 3 Monaten eine Bosentan-Therapie erhalten hatten. Darunter waren PAH-Patienten mit primärer PAH und solche mit PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit. Die Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Placebo oder Sildenafil (20 mg dreimal täglich) in Kombination mit Bosentan (62,5 bis 125 mg zweimal täglich) zugeordnet. Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war die Veränderung der 6MGS in Woche 12 gegenüber dem Ausgangswert. Die Ergebnisse zeigen, dass kein signifikanter Unterschied in der mittleren Veränderung der 6MGS gegenüber dem Ausgangswert zwischen Sildenafil 20 mg dreimal täglich (13,62 Meter [95 %-KI: -3,89 bis 31,12]) und Placebo (14,08 Meter [95 %-KI: -1,78 bis 29,95]) zu beobachten ist.

Unterschiede bei der 6MGS wurden beobachtet zwischen Patienten mit primärer PAH und PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit. Bei Probanden mit primärer PAH (67 Probanden) betragen die mittleren Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert 26,39 Meter (95 %-KI: 10,70 bis 42,08) in der Sildenafil-Gruppe bzw. 11,84 Meter (95 %-KI: -8,83 bis 32,52) in der Placebo-Gruppe. Bei Patienten mit PAH in Verbindung mit einer Bindegewebskrankheit (36 Probanden) betragen die mittleren Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert jedoch -18,32 Meter (95 %-KI: -65,66 bis 29,02) in der Sildenafil-Gruppe bzw. 17,50 Meter (95 %-KI: -9,41 bis 44,41) in der Placebo-Gruppe.

Insgesamt waren die unerwünschten Ereignisse in den beiden Behandlungsgruppen (Sildenafil plus Bosentan gegenüber Bosentan alleine) grundsätzlich ähnlich und entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Sildenafil als Monotherapie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Kinder und Jugendliche

Pulmonale arterielle Hypertonie

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, parallelen Multizenterstudie mit verschiedenen Dosierungen wurden insgesamt 234 Probanden im Alter von 1 bis 17 Jahren behandelt. Die Probanden (38 % männlich und 62 % weiblich) hatten ein Körpergewicht \geq 8 kg und litten zu 33 % an primärer pulmonaler Hypertonie (PPH) oder einer PAH in Verbindung mit angeborenen Herzerkrankungen (systemisch-pulmonale Shunts 37 %, chirurgische Reposition 30 %). 63 der 234 Patienten (27 %) in dieser Studie waren jünger als 7 Jahre (niedrige Sildenafil-Dosis: n = 2; mittlere Dosis: n = 17; hohe Dosis: n = 28; Placebo: n = 16), und 171 der 234 Patienten (73 %) waren 7 Jahre oder älter (niedrige Sildenafil-Dosis: n = 40; mittlere Dosis: n = 38; hohe Dosis: n = 49; Placebo: n = 44). Die meisten Probanden waren zu Studienbeginn der WHO-Funktionsklasse I (75/234, 32 %) oder II (120/234, 51 %) zugeordnet. Weniger Patienten waren der Funktionsklasse III (35/234, 15 %) oder IV (1/234, 0,4 %) zugeordnet. Bei einigen wenigen Patienten (3/234, 1,3 %) war die WHO-Funktionsklasse nicht bekannt.

Die Patienten waren nicht mit einer spezifischen PAH-Therapie vorbehandelt und die Anwendung von Prostacyclin, Prostacyclinanaloga sowie Endothelinrezeptor-Antagonisten waren in der Studie nicht erlaubt, ebenso wenig wie eine Argininsupplementation, Nitrate, Alphablocker und starke CYP450-3A4-Hemmer.

Das primäre Ziel der Studie war, die Wirksamkeit von oralem Sildenafil auf die Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit bei pädiatrischen Probanden in der Dauerbehandlung über 16 Wochen anhand des Cardiopulmonary-Exercise-Tests (CPET) bei den Probanden, die von ihrer Entwicklung her dazu imstande waren (n = 115), zu prüfen. Die sekundären Endpunkte schlossen u. a. ein hämodynamisches Monitoring, Erfassung der Symptome, die WHO-Funktionsklasse, Veränderung der Begleitmedikation und die Erfassung der Lebensqualität mit ein.

Die Probanden wurden einer der drei Sildenafil-Behandlungsgruppen (niedrige [10 mg], mittlere [10 bis 40 mg] oder hohe [20 bis 80 mg] Sildenafil-Dosen dreimal täglich) oder der Placebo-Gruppe zugeteilt. Die innerhalb einer Gruppe tatsächlich gegebenen Dosen orientierten sich am Körpergewicht (siehe Abschnitt 4.8). Der Anteil der Probanden, die zu Beginn eine unterstützende Therapie (Antikoagulanzen, Digoxin, Calciumantagonisten, Diuretika und/oder Sauerstoff) erhielten, war in der kombinierten Sildenafil-Behandlungsgruppe (47,7 %) und in der Placebo-Behandlungsgruppe (41,7 %) vergleichbar.

Der primäre Endpunkt war die durch CPET in den kombinierten Dosisgruppen erhobene, placebokorrigierte prozentuale Veränderung des max. VO_2 in Woche 16 gegenüber dem Ausgangswert (siehe Tabelle 2). Insgesamt waren 106 der 234 Probanden (45 %) mittels CPET auswertbar. Es handelte sich hierbei um die Kinder, die 7 Jahre und älter und von ihrer Entwicklung her imstande waren, den Test durchzuführen. Bei den Kindern unter 7 Jahren (kombinierte Sildenafil-Dosis: n = 47; Placebo: n = 16) konnten nur die sekundären Endpunkte erhoben werden. Die durchschnittlichen Ausgangswerte für die max. Sauerstoffaufnahme (VO_2) waren innerhalb der Sildenafil-Behandlungsgruppen vergleichbar (17,37 bis 18,03 ml/kg/min) und in der Placebo-Behandlungsgruppe geringfügig höher (20,02 ml/kg/min). Die Ergebnisse der Gesamtauswertung (kombinierte Dosis-Gruppen vs.

Sildenafil ratiopharm[®] PAH 20 mg Filmtabletten

ratiopharm

Placebo) unterschieden sich statistisch nicht signifikant ($p = 0,056$; siehe Tabelle 2). Zwischen der mittleren Sildenafil-Dosis und Placebo betrug der geschätzte Unterschied 11,33 % (95 %-KI: 1,72 bis 20,94; siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Placebokorrigierte prozentuale Veränderung des Peak-VO₂ gegenüber dem Ausgangswert in den aktiven Behandlungsgruppen

Behandlungsgruppe	Geschätzter Unterschied	95 %-Konfidenzintervall
Niedrige Dosis (n = 24)	3,81	-6,11 bis 13,73
Mittlere Dosis (n = 26)	11,33	1,72 bis 20,94
Hohe Dosis (n = 27)	7,98	-1,64 bis 17,60
Kombinierte Dosis-Gruppen (n = 77)	7,71 ($p = 0,056$)	-0,19 bis 15,60

Placebo-Gruppe: n = 29

Schätzwerte beruhend auf ANCOVA, angepasst an die Kovariablen Ausgangswert der max. VO₂, Ätiologie und Gewichtsgruppe

Dosisabhängige Verbesserungen wurden beim pulmonalen Gefäßwiderstands-Index (PVRI) und dem durchschnittlichen pulmonalen arteriellen Druck (mPAP) beobachtet. Mit -18 % (95 %-KI: 2 % bis 32 %) bzw. -27 % (95 %-KI: 14 % bis 39 %) gegenüber Placebo ergaben sich in den beiden Sildenafil-Gruppen mit mittlerer und hoher Dosis Verringerungen des PVRI. Die Gruppe mit der niedrigen Dosis zeigte hingegen keinen signifikanten Unterschied gegenüber Placebo (Unterschied: 2 %). Mit -3,5 mmHg (95 %-KI: -8,9 bis 1,9) bzw. -7,3 mmHg (95 %-KI: -12,4 bis -2,1) gegenüber dem Ausgangswert ergaben sich in den Sildenafil-Gruppen mit mittlerer und hoher Dosis Veränderungen des mPAP im Vergleich zu Placebo. Die Gruppe mit der niedrigen Dosis zeigte hingegen nur einen kleinen Unterschied gegenüber Placebo (Unterschied: 1,6 mmHg). Alle drei Sildenafil-Gruppen zeigten gegenüber Placebo Verbesserungen des Herzindex von 10 %, 4 % bzw. 15 % jeweils für die Gruppe mit niedriger, mittlerer und hoher Dosis.

Gegenüber Placebo zeigten sich lediglich bei den Probanden mit der hohen Sildenafil-Dosis signifikante Verbesserungen der Funktionsklasse. Im Vergleich zu Placebo betrug die Odds-Ratios in den Sildenafil-Gruppen mit niedriger, mittlerer und hoher Dosis 0,6 (95 %-KI: 0,18 bis 2,01), 2,25 (95 %-KI: 0,75 bis 6,69) bzw. 4,52 (95 %-KI: 1,56 bis 13,10).

Daten der Langzeit-Anschlussstudie

Von den 234 pädiatrischen Probanden, die in der placebokontrollierten Kurzzeit-Studie behandelt wurden, haben 220 Probanden an der Langzeit-Anschlussstudie teilgenommen. Dabei wurden Probanden aus der Placebo-Gruppe der Kurzzeit-Studie randomisiert einer Sildenafil-Behandlung zugeordnet; Probanden mit einem Gewicht ≤ 20 kg wurden in die Gruppen mit mittlerer oder hoher Dosis (1:1) aufgenommen, während Probanden mit einem Gewicht > 20 kg in die niedrige, mittlere oder hohe Dosisgruppe (1:1:1) aufgenommen wurden. Von den insgesamt 229 Probanden, die Sildenafil erhielten, waren 55, 74 und 100 Probanden in den Gruppen mit niedriger, mittlerer bzw. hoher Dosis. Die Gesamtbehandlungsdauer während der Kurzzeit- und Langzeit-Studien, beginnend mit der Doppelverblindung für die einzelnen Probanden, lag zwischen 3 und 3.129 Tagen. In der Gruppe mit Sildenafil-Behandlung betrug die mediane Dauer der Sildenafil-Behandlung 1.696 Tage (darin nicht enthalten die 5 Probanden, die in der doppelblinden Phase Placebo erhielten und nicht in der Langzeit-Anschlussstudie behandelt wurden).

In den Gruppen mit niedriger, mittlerer und hoher Dosis betrug die Kaplan-Meier-Schätzwerte der 3-Jahres-Überlebensrate für die Patienten mit einem Gewicht > 20 kg bei Studienbeginn 94 %, 93 % bzw. 85 %. Bei den Probandengruppen mit mittlerer und hoher Dosis betrug die Schätzwerte der Überlebensrate für die Patienten mit einem Gewicht ≤ 20 kg bei Studienbeginn 94 % bzw. 93 % (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Während der Studiendurchführung wurden insgesamt 42 Todesfälle gemeldet, entweder im Verlauf der Behandlung oder während der Nachbeobachtung des Überlebens. 37 Todesfälle traten auf, bevor das Datenüberwachungskomitee (Data Monitoring Committee) die Entscheidung gefällt hatte, die Dosis der Probanden auf eine niedrigere Dosierung zu reduzieren. Diese Entscheidung basierte auf einem beobachteten Ungleichgewicht der Sterblichkeit mit zunehmenden Sildenafil-Dosen. Von diesen 37 Todesfällen betrug die Anzahl (%) in der Gruppe mit niedriger Sildenafil-Dosis 5/55 (9,1 %), mit mittlerer Dosis 10/74 (13,5 %) und mit hoher Dosis 22/100 (22 %). Im Anschluss wurden 5 weitere Todesfälle gemeldet. Die Todesursachen wurden mit der PAH in Verbindung gebracht. Höhere als die empfohlenen Dosen dürfen bei pädiatrischen Patienten mit PAH nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

1 Jahr nach Beginn der placebokontrollierten Studie wurde die max. VO₂ bestimmt. Von den mit Sildenafil behandelten Probanden, die von ihrer Entwicklung her imstande waren, den CPET durchzuführen, zeigte sich bei 59/114 Personen (52 %) gegenüber dem Zeitpunkt zu Beginn der Sildenafil-Behandlung keinerlei Verschlechterung der max. VO₂. In ähnlicher Weise hatte sich die WHO-Funktionsklasse bei 191 von 229 Personen (83 %), die Sildenafil erhalten hatten, bei der Beurteilung nach 1 Jahr unverändert erhalten oder verbessert.

Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen

Eine randomisierte, doppelblinde, zweiarmige, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie wurde bei 59 Neugeborenen mit persistierender pulmonaler Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) oder mit hypoxischer Ateminsuffizienz und mit Risiko für eine PPHN mit Oxygenierungsindex (OI) > 15 und

Sildenafil ratiopharm[®] PAH 20 mg Filtabletten

ratiopharm

< 60 durchgeführt. Das primäre Ziel war die Wirksamkeit und Sicherheit von i.v. Sildenafil zu untersuchen, wenn es zusammen mit inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO) im Vergleich zu iNO alleine gegeben wurde.

Die co-primären Endpunkte waren die Therapieversagensrate, definiert als Notwendigkeit zusätzlicher Therapiemaßnahmen gegen PPHN, Notwendigkeit einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) oder Tod während der Studie, sowie die Zeit mit iNO-Therapie nach Initiierung der i.v. Studienmedikation für Patienten ohne Therapieversagen. Die Unterschiede in der Rate an Therapieversagern zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (27,6 % bzw. 20,0 % in der iNO- + i. v. Sildenafil-Gruppe bzw. iNO- + Placebo-Gruppe). Für Patienten ohne Therapieversagen war die mittlere Zeit unter iNO-Behandlung nach Initiierung der i.v. Studienmedikation mit etwa 4,1 Tagen in beiden Behandlungsgruppen die gleiche.

Therapiebedingte bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 22 (75,9 %) bzw. 7 (24,1 %) Teilnehmern in der iNO- + i. v.

Sildenafil-Behandlungsgruppe und bei 19 (63,3 %) bzw. 2 (6,7 %) Teilnehmern in der iNO- + Placebo-Gruppe beobachtet. Die häufigsten therapiebedingten unerwünschten Ereignisse waren Hypotonie (8 [27,6 %] Teilnehmer), Hypokaliämie (7 [24,1 %] Teilnehmer), Anämie und Entzugssymptome (jeweils 4 [13,8 %] Teilnehmer) und Bradykardie (3 [10,3 %] Teilnehmer) in der iNO- + i.v. Sildenafil-Behandlungsgruppe und Pneumothorax (4 [13,3 %] Teilnehmer), Anämie, Ödeme, Hyperbilirubinämie, erhöhtes C-reaktives Protein und Hypotonie (jeweils 3 [10 %] Teilnehmer) in der iNO- + Placebo-Behandlungsgruppe (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Sildenafil wird rasch resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 30 bis 120 Minuten (Median: 60 Minuten) nach oraler Gabe im nüchternen Zustand erreicht. Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt 41 % (Streuung: 25 bis 63 %). Nach dreimal täglicher oraler Dosierung von Sildenafil nehmen AUC und C_{max} dosisproportional über den Dosisbereich von 20 bis 40 mg zu. Nach oralen Dosen von 80 mg dreimal täglich wurde ein höherer als dosisproportionaler Anstieg der Plasmaspiegel von Sildenafil beobachtet. Bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie war die orale Bioverfügbarkeit von Sildenafil nach 80 mg dreimal täglich durchschnittlich 43 % (90 %-KI: 27 % bis 60 %) höher als bei den niedrigeren Dosen.

Bei Einnahme von Sildenafil zusammen mit einer Mahlzeit ist die Resorptionsrate reduziert, wobei sich die t_{max} im Mittel um 60 Minuten verzögert und sich die C_{max} im Mittel um 29 % verringert; allerdings war das Ausmaß der Resorption nicht signifikant beeinträchtigt (AUC verringerte sich um 11 %).

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen im Steady State (V_{ss}) von Sildenafil beträgt 105 l, was auf eine Verteilung in die Gewebe hinweist. Nach oraler Gabe einer 20 mg-Dosis dreimal täglich beträgt die mittlere maximale Gesamtplasmakonzentration von Sildenafil im Steady State ca. 113 ng/ml. Sildenafil und sein wichtigster zirkulierender N-demethylierter Metabolit sind zu etwa 96 % an Plasmaproteine gebunden. Die Proteinbindung ist unabhängig von den Gesamtkonzentrationen des Arzneimittels.

Biotransformation

Sildenafil wird überwiegend hepatisch durch die mikrosomalen Isoenzyme CYP3A4 (Hauptweg) und CYP2C9 (Nebenweg) metabolisiert. Der wichtigste zirkulierende Metabolit resultiert aus der N-Demethylierung von Sildenafil. Das Profil der Phosphodiesterase-Selektivität dieses Metaboliten ist ähnlich jenem von Sildenafil, und er zeigt eine *in vitro* Hemmwirkung für PDE5, die rund 50 % derjenigen der Stammsubstanz beträgt. Der N-Demethyl-Metabolit wird weiter verstoffwechselt, die terminale Halbwertszeit beträgt rund 4 Stunden. Bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie betragen die Plasmakonzentrationen des N-Demethyl-Metaboliten nach einer Gabe von 20 mg dreimal täglich etwa 72 % jener von Sildenafil (was einem Beitrag von 36 % zu den pharmakologischen Wirkungen von Sildenafil entspricht). Der weitere Effekt auf die Wirksamkeit ist nicht bekannt.

Elimination

Die gesamte Clearance von Sildenafil beträgt 41 l/h mit einer daraus resultierenden terminalen Halbwertszeit von 3 bis 5 Stunden. Nach entweder oraler oder intravenöser Anwendung 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 Freiwillige (65 Jahre oder älter) zeigten eine herabgesetzte Sildenafil-Clearance, wobei die Plasmakonzentrationen von Sildenafil und des aktiven N-Demethyl-Metaboliten ungefähr 90 % höher lagen als bei jüngeren gesunden Freiwilligen (18 bis 45 Jahre). Aufgrund der altersabhängigen Unterschiede in der Plasmaproteinbindung lag der entsprechende Anstieg der Plasmakonzentration von freiem Sildenafil bei rund 40 %.

Sildenafil ratiopharm[®] PAH 20 mg Filmtabletten

ratiopharm

Nierenfunktionsstörungen

Bei Freiwilligen mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance = 30 bis 80 ml/min) war die Pharmakokinetik von Sildenafil nach einer oralen Einzeldosis von 50 mg unverändert. Bei Freiwilligen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) war die Clearance von Sildenafil herabgesetzt und resultierte in durchschnittlichen Erhöhungen von AUC und C_{max} um 100 % bzw. 88 % im Vergleich zu Freiwilligen gleichen Alters ohne eingeschränkte Nierenfunktion. Zusätzlich waren die Werte der AUC und C_{max} für den N-Demethyl-Metaboliten bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion signifikant um 200 % bzw. 79 % erhöht.

Leberfunktionsstörungen

Bei Freiwilligen mit leichter bis mäßiger Leberzirrhose (Child-Pugh-Klassen A und B) war die Clearance von Sildenafil herabgesetzt, was zu Erhöhungen von AUC (85 %) und C_{max} (47 %) führte, im Vergleich zu Freiwilligen gleichen Alters ohne eingeschränkte Leberfunktion. Zusätzlich waren die Werte der AUC und C_{max} für den N-Demethyl-Metaboliten bei Probanden mit Leberzirrhose im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion signifikant um 154 % bzw. 87 % erhöht. Die Pharmakokinetik von Sildenafil bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

Pharmakokinetik bei verschiedenen Patientengruppen

Bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie waren die durchschnittlichen Konzentrationen im Steady State über den untersuchten Dosisbereich von 20 bis 80 mg dreimal täglich um 20 bis 50 % höher als bei gesunden Freiwilligen. Es zeigte sich eine Verdoppelung der C_{min} im Vergleich zu gesunden Freiwilligen. Diese beiden Befunde lassen eine geringere Clearance und/oder eine höhere orale Bioverfügbarkeit von Sildenafil bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie im Vergleich zu gesunden Freiwilligen vermuten.

Kinder und Jugendliche

Die Analyse des pharmakokinetischen Profils von Sildenafil bei Patienten aus klinischen Studien mit Kindern zeigte, dass das Körpergewicht eine gute Vorhersage der Arzneimittelexposition bei Kindern erlaubt. Bei einem Körpergewicht von 10 bis 70 kg betragen die geschätzten Werte der Halbwertszeit der Plasmakonzentration von Sildenafil 4,2 bis 4,4 Stunden und zeigten dabei keine Unterschiede, die man als klinisch relevant einstufen könnte. Bei Patienten mit einem Gewicht von 70, 20 bzw. 10 kg betrug die geschätzte C_{max} nach einer oralen Einzeldosis von 20 mg Sildenafil 49, 104 bzw. 165 ng/ml. Bei Patienten mit einem Gewicht von 70, 20 bzw. 10 kg betrug die geschätzte C_{max} nach einer oralen Einzeldosis von 10 mg Sildenafil 24, 53 bzw. 85 ng/ml. Die geschätzte t_{max} betrug etwa 1 Stunde und war nahezu unabhängig vom Körpergewicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Bei Jungtieren von Ratten, die prä- und postnatal mit 60 mg/kg Sildenafil behandelt worden waren, zeigten sich bei Expositionen, die etwa dem 50-Fachen der erwarteten Exposition beim Menschen bei einer Dosis von 20 mg dreimal täglich entsprach, eine verminderte Wurfgröße, ein geringeres Gewicht der Jungtiere an Tag 1 und ein vermindertes Überleben bis zum Tag 4. Effekte in präklinischen Studien wurden bei Expositionen beobachtet, die so weit über der maximalen Exposition beim Menschen lagen, dass sie als für den klinischen Einsatz nicht relevant erachtet wurden.

Im Tiermodell wurden bei klinisch relevanten Konzentrationen keine Schadwirkungen mit möglicher Relevanz auf die klinische Anwendung beobachtet, die nicht ebenfalls in klinischen Studien aufgetreten sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Calciumhydrogenphosphat
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Hypromellose
Macrogol (6000)
Talkum
Titandioxid

Sildenafil ratiopharm[®] PAH 20 mg Filmtabletten

ratiopharm

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/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen oder perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen mit 30, 90, 90 x 1 oder 300 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

95265.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Juli 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11.01.2021

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Sildenafil ratiopharm® PAH 20 mg Filmtabletten

ratiopharm

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Für *Sildenafil ratiopharm® PAH 20 mg Filmtabletten* wurde im Jahr 2015 eine Bioverfügbarkeitsstudie an jeweils 52 Probanden im Vergleich zum Referenzpräparat *Revatio®* durchgeführt. Die Studien brachten folgende Ergebnisse:

Sildenafil ratiopharm® PAH 20 mg Filmtabletten

Pharmakokinetische Parameter von Sildenafil nach Gabe von einer Filmtablette *Sildenafil ratiopharm® PAH 20 mg* bzw. *Revatio® 20 mg* unter Nüchtern-Bedingungen:

	<i>Sildenafil ratiopharm® PAH 20 mg</i> (MW ± SD)	<i>Revatio® 20 mg</i> (MW ± SD)
C _{max} [pg/ml]	165287,49 ± 69564,46	148329,93 ± 67555,64
t _{max} [h]	0,75	1,00
AUC [h x ng/ml]	490019,20 ± 204764,29	467929,90 ± 207596,83

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW arithmetischer Mittelwert

SD Standardabweichung

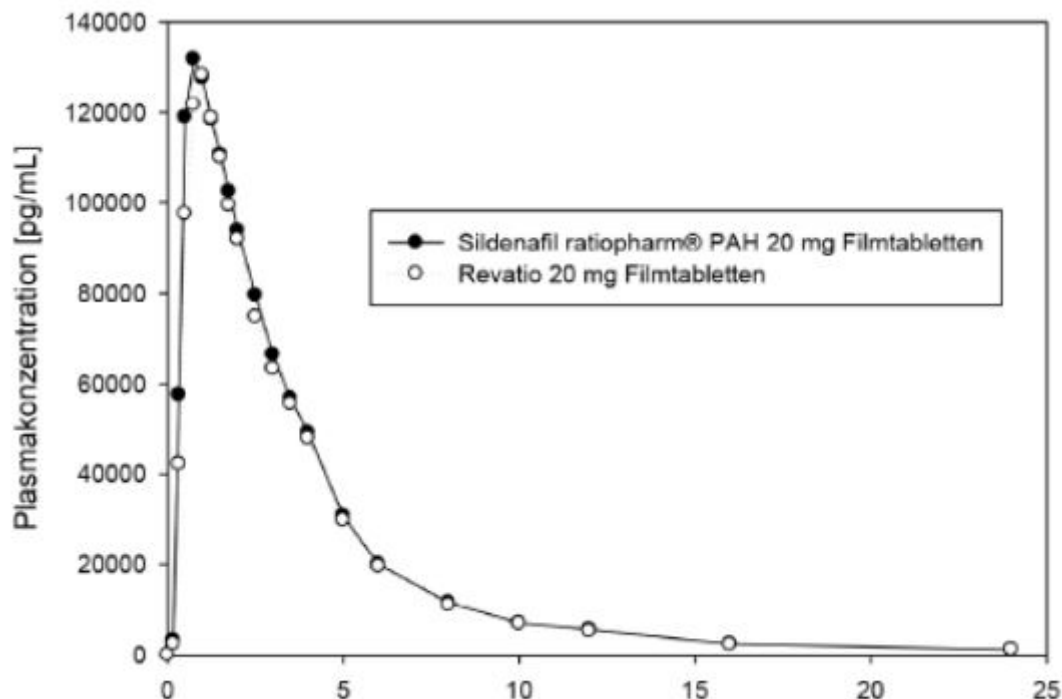


Abbildung 1: Arithmetische Mittelwerte der Plasmakonzentration von Sildenafil nach Gabe von einer Filmtablette *Sildenafil ratiopharm® PAH 20 mg* bzw. *Revatio® 20 mg* unter Nüchtern-Bedingungen.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Sildenafil ratiopharm® PAH 20 mg Filmtabletten* im Vergleich zu *Revatio® 20 mg Filmtabletten* beträgt für Sildenafil 104,7 % bzw. 111,4 % berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten der AUC bzw. C_{max} (s.o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zu *Revatio®*.