

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hezkue 12,5 mg pro Sprühstoß, Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter Suspension enthält Sildenafilcitrat entsprechend 25 mg Sildenafil (35,1 mg als Sildenafilcitrat).

Bei jedem Sprühstoß werden 0,5 ml Suspension mit 12,5 mg Sildenafil abgegeben.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Natriumbenzoat pro Sprühstoß entsprechend 1 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißer bis gebrochener weißer Suspension zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hezkue wird zur Behandlung von erwachsenen Männern mit erektiler Dysfunktion angewendet. Erektile Dysfunktion ist die Unfähigkeit, eine für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion des Penis zu erreichen oder aufrechtzuerhalten. Damit Hezkue wirken kann, ist eine sexuelle Stimulation erforderlich.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Anwendung bei Erwachsenen

Die empfohlene Dosis beträgt 2 ml (4 Pumpstöße), entsprechend 50 mg Sildenafil, angewendet ungefähr eine Stunde vor dem Geschlechtsverkehr.

Abhängig von der Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis auf 4 ml (8 Pumpstöße), entsprechend 100 mg Sildenafil, erhöht oder auf 1 ml (2 Pumpstöße), entsprechend 25 mg Sildenafil, verringert werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 100 mg. Die Einnahme darf nicht häufiger als einmal täglich erfolgen. Wenn Hezkue zusammen mit Nahrung eingenommen wird, kann der Wirkungseintritt im Vergleich zur Nüchtereinnahme verzögert sein (siehe Abschnitt 5.2).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Dosierungsempfehlungen unter „Anwendung bei Erwachsenen“ 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) vermindert ist, sollte bei diesen Patienten eine Dosierung von 25 mg erwogen werden. Abhängig von der Wirksamkeit und Verträglichkeit kann die Dosis bei Bedarf schrittweise auf 50 bis 100 mg erhöht werden (weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Hezkue ist nicht für die Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren bestimmt.

Anwendung bei Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen

Mit Ausnahme von Ritonavir, für das eine gleichzeitige Gabe von Sildenafil nicht angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4), sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit CYP3A4-Hemmern behandelt werden, eine Initialdosis von 25 mg erwogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Dieses Arzneimittel ist zum Einnehmen. **Das Arzneimittel darf nicht über die Nase verabreicht oder auf die Haut aufgetragen werden.** Ihr Arzt wird Ihnen die korrekte Anzahl Dosen verschreiben. Zur korrekten Anwendung beachten Sie bitte Gebrauchsanweisung. Verwenden Sie zur Anwendung stets die in der Packung enthaltene Pumpe.

Gebrauchsanweisung

Schütteln Sie die Flasche vor jeder Anwendung etwa 20 Sekunden lang kräftig, um das Arzneimittel in der Flasche durchzumischen. Entfernen Sie den kindersicheren Schraubverschluss, indem Sie ihn fest nach unten drücken und gegen den Uhrzeigersinn drehen. Bringen Sie die Dosierpumpe auf der Flasche an; schieben Sie das Plastikröhrchen dabei vorsichtig in die Flüssigkeit in der Flasche. Halten Sie die Dosierpumpe auf den Flaschenhals gedrückt und schrauben Sie sie im Uhrzeigersinn auf, bis sie fest auf der Flasche sitzt.

Drehen Sie die Düse der Dosierpumpe in die geöffnete Position.

Vor jeder Anwendung (einschließlich dem ersten Gebrauch):

Betätigen Sie die Dosierpumpe drei Mal, um sie zu entlüften. Fangen Sie das dabei abgegebene Arzneimittel mit einem saugfähigen Tuch auf und entsorgen Sie es.

Die Pumpe ist jetzt einsatzbereit und gibt bei jedem Sprühstoß durchschnittlich 12,5 mg Sildenafil ab.

Ohne vorheriges Entlüften wird bei der Anwendung möglicherweise eine niedrigere Dosis abgegeben.

Neigen Sie den Kopf etwas nach hinten. Öffnen Sie den Mund und halten Sie die Flasche ans Kinn (siehe Bild). Betätigen Sie die Dosierpumpe so oft wie dies erforderlich ist, um die von Ihrem Arzt verschriebene Dosis zu verabreichen. Sprühen Sie die Suspension auf die Zunge und schlucken Sie sie sofort mit Speichel hinunter. Vermeiden Sie direkten Kontakt zwischen dem Ende der Dosierpumpe und dem Inneren des Mundes und der Zunge.

Drehen Sie die Düse der Dosierpumpe in die geschlossene Position.

Schrauben Sie die Pumpe gegen den Uhrzeigersinn von der Flasche ab. Klopfen Sie mit dem Plastikröhrchen leicht gegen die Innenseite der Flasche, um überschüssige Flüssigkeit aus dem Röhrchen zu entfernen.

Bringen Sie den kindersicheren Schraubverschluss nach jeder Anwendung sofort wieder auf der Flasche an und drehen Sie ihn im Uhrzeigersinn zu.

Spülen Sie die Dosierpumpe gründlich mit Wasser durch. Vergewissern Sie sich, dass kein Arzneimittel oder Wasser mehr in der Pumpe enthalten ist, indem Sie mehrere Male gegen ein saugfähiges Tuch sprühen. Lassen Sie die Pumpe vor der nächsten Anwendung gut trocknen.

4.3 Gegenanzeigen

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

Entsprechend seinen bekannten Effekten auf den Stickstoffmonoxid-/zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP)-Stoffwechsel (siehe Abschnitt 5.1) konnte gezeigt werden, dass Sildenafil die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärkt. Seine gleichzeitige Anwendung mit Stickstoffmonoxid-Donatoren (z. B. Amylnitrit) oder jeglichen Nitraten ist daher kontraindiziert.

Die gleichzeitige Anwendung von Phosphodiesterase-Typ-5 (PDE5)-Hemmern, einschließlich Sildenafil, und Guanylatcyclase-Stimulatoren wie Riociguat ist kontraindiziert, da sie zu einer symptomatischen Hypotonie führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Mittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, einschließlich Sildenafil, sollten von Männern, bei denen eine sexuelle Aktivität nicht ratsam ist (z. B. Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie instabiler Angina pectoris oder schwerer Herzinsuffizienz), nicht angewendet werden.

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

Bei folgenden Patientengruppen wurde die Sicherheit von Sildenafil nicht untersucht, daher ist die Anwendung kontraindiziert: schwere Leberinsuffizienz, Hypotonie (Blutdruck < 90/50 mmHg), kürzlicher Schlaganfall oder Herzinfarkt sowie bekannte erblich bedingte degenerative Retinaerkrankung wie Retinitis pigmentosa (bei einer Minderheit dieser Patienten liegt eine genetisch bedingte Störung der retinalen Phosphodiesterasen vor).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bevor eine medikamentöse Therapie in Betracht gezogen wird, sollte das Vorliegen einer erektilen Dysfunktion durch eine Anamnese und körperliche Untersuchung diagnostiziert werden.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Vor Einleitung einer Behandlung der erektilen Dysfunktion sollte der Arzt den kardiovaskulären Status des Patienten berücksichtigen, da sexuelle Aktivität mit einem gewissen kardialen Risiko einhergeht. Aufgrund seiner vasodilatatorischen Eigenschaften bewirkt Sildenafil eine leichte vorübergehende Blutdrucksenkung (siehe Abschnitt 5.1). Vor der Verschreibung von Sildenafil sollte der Arzt sorgfältig abwägen, ob sich diese gefäßerweiternde Wirkung bei Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen, insbesondere in Verbindung mit sexueller Aktivität, negativ auswirken könnte. Eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber gefäßerweiternden Substanzen besteht bei Patienten mit einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. Aortenstenose, hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie) oder Patienten mit dem seltenen Krankheitsbild der Multisystematrophie, das sich in einer schweren Störung der autonomen Blutdruckkontrolle manifestiert.

Sildenafil verstärkt die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten (siehe Abschnitt 4.3).

Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, plötzlicher Herztod, ventrikuläre Arrhythmie, zerebrovaskuläre Blutung, transitorische ischämische Attacke, Hypertonie und Hypotonie in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung von Sildenafil wurden nach der Markteinführung gemeldet. Die meisten, aber nicht alle dieser Patienten

hatten vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren. Viele Ereignisse traten den Meldungen zufolge während oder kurz nach dem Geschlechtsverkehr, einige wenige kurz nach der Anwendung von Sildenafil ohne sexuelle Aktivität auf. Es ist nicht feststellbar, ob diese Ereignisse direkt mit diesen oder anderen Faktoren zusammenhängen.

Priapismus

Mittel zur Behandlung von erektiler Dysfunktion, einschließlich Sildenafil, sollten mit Vorsicht angewendet werden, wenn anatomische Penismissbildungen (wie Angulation, Fibrose im Bereich der Corpora cavernosa oder Peyronie-Krankheit) vorliegen, sowie bei Patienten mit für Priapismus prädisponierenden Erkrankungen (wie Sichelzellenanämie, multiples Myelom oder Leukämie).

Nach der Markteinführung wurden unter Sildenafil gelegentlich lang anhaltende Erektionen und Priapismus berichtet. Falls die Erektion länger als 4 Stunden anhält, sollte der Patient sofort ärztliche Hilfe suchen. Wenn Priapismus nicht sofort behandelt wird, kann es zu einer Schädigung des Penissgewebes und zu einem dauerhaften Potenzverlust kommen.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen PDE5-Hemmern oder anderen Behandlungsmethoden für erektile Dysfunktion

Es liegen keine Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Sildenafil in Kombination mit anderen PDE5-Hemmern, anderen Sildenafil enthaltenden Therapien für pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) oder anderen Behandlungen für erektile Dysfunktion vor. Die Anwendung solcher Kombinationen wird daher nicht empfohlen.

Auswirkungen auf das Sehvermögen

Es liegen Spontanberichte über Fälle von Sehstörungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Sildenafil und anderen PDE5-Hemmern vor (siehe Abschnitt 4.8). Fälle von nicht arteriitischer anteriorer ischämischer Optikusneuropathie (NAION), einer seltenen Erkrankung, wurden in Zusammenhang mit der Einnahme von Sildenafil und anderen PDE5-Hemmern in Spontanberichten und einer Beobachtungsstudie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie beim Auftreten einer plötzlichen Sehstörung Hezkue absetzen und sofort einen Arzt aufsuchen sollten (siehe Abschnitt 4.3).

Gleichzeitige Anwendung von Ritonavir

Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil und Ritonavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von Alphablockern

Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Sildenafil und Alphablockern geboten, da diese bei manchen empfindlichen Personen zu symptomatischer Hypotonie führen kann (siehe Abschnitt 4.5). Zumeist tritt sie innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme von Sildenafil auf. Um das Risiko einer orthostatischen Hypotonie möglichst gering zu halten, sollten Patienten, die mit Alphablockern behandelt werden, vor Beginn der Behandlung mit Sildenafil hämodynamisch stabil eingestellt sein. Eine Initialdosis von 25 mg Sildenafil sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Darüber hinaus sollte der Arzt den Patienten über das richtige Verhalten beim Auftreten von Symptomen einer orthostatischen Hypotonie aufklären.

Auswirkungen auf die Blutgerinnung

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

Sonstige Bestandteile

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

Frauen

Sildenafil ist nicht zur Behandlung von Frauen bestimmt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Sildenafil

In-vitro-Studien

Die Metabolisierung von Sildenafil wird grundsätzlich durch die Cytochrom-P450-(CYP)-Isoenzyme 3A4 (Hauptweg) und 2C9 (Nebenweg) vermittelt. Die Sildenafil-Clearance kann folglich durch Inhibitoren dieser Isoenzyme herabgesetzt und ihre Induktoren erhöht werden.

In-vivo-Studien

Eine populationspharmakokinetische Analyse von Daten aus klinischen Studien wies auf eine reduzierte Sildenafil-Clearance bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Hemmer (wie Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Cimetidin) hin. Obwohl bei diesen Patienten, die gleichzeitig Sildenafil und CYP3A4-Inhibitoren erhielten, keine Zunahme von unerwünschten Ereignissen beobachtet wurde, sollte in diesem Fall eine Anfangsdosis von 25 mg in Erwägung gezogen werden.

Die gleichzeitige Gabe des HIV-Proteasehemmers Ritonavir, der ein hochpotenter P450-Hemmer ist, im Steady State (zweimal täglich 500 mg) und von Sildenafil (100 mg Einzeldosis) bewirkte eine 300%ige (4-fache) Zunahme der C_{max} von Sildenafil und eine 1.000%ige (11-fache) Zunahme der Plasma-AUC von Sildenafil. Nach 24 Stunden betrug die Sildenafil-Plasmaspiegel noch etwa 200 ng/ml im Vergleich zu 5 ng/ml, wenn Sildenafil alleine gegeben wurde. Dies entspricht den ausgeprägten Effekten von Ritonavir auf ein breites Spektrum von P450-Substraten. Sildenafil hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ritonavir. Aufgrund dieser pharmakokinetischen Ergebnisse ist von der gleichzeitigen Gabe von Sildenafil und Ritonavir abzuraten (siehe Abschnitt 4.4), und unter keinen Umständen sollte die maximale Sildenafil-Dosis 25 mg innerhalb 48 Stunden überschreiten.

Die gleichzeitige Gabe des HIV-Proteasehemmers Saquinavir, eines CYP3A4-Hemmers, im Steady State (dreimal täglich 1200 mg), und von Sildenafil (100 mg Einzeldosis) bewirkte eine 140%ige Zunahme der C_{max} von Sildenafil und eine 210%ige Zunahme der AUC von Sildenafil. Sildenafil hatte keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Saquinavir (siehe Abschnitt 4.2). Bei stärkeren CYP3A4-Hemmern wie Ketoconazol und Itraconazol dürften größere Effekte zu erwarten sein.

Bei Gabe einer Einzeldosis von 100 mg Sildenafil mit Erythromycin, einem spezifischen CYP3A4-Hemmer, im Steady State (zweimal täglich 500 mg für 5 Tage) stieg die systemische Sildenafil-Exposition (AUC) um 182 %. Bei gesunden männlichen Probanden konnte kein Einfluss von Azithromycin (500 mg täglich für 3 Tage) auf die AUC, C_{max} , t_{max} , die Eliminationsrate oder die resultierende Halbwertszeit von Sildenafil oder seines zirkulierenden Hauptmetaboliten nachgewiesen werden. Cimetidin (800 mg), ein Cytochrom-P450-Hemmer und unspezifischer CYP3A4-Hemmer, bewirkte einen 56%igen Anstieg der Sildenafil-Plasmaspiegel, wenn es von gesunden Probanden gleichzeitig mit Sildenafil (50 mg) eingenommen wurde.

Grapefruitsaft ist ein schwacher Inhibitor des CYP3A4-Stoffwechsels in der Darmwand und kann eine mäßige Erhöhung der Sildenafil-Plasmaspiegel bewirken.

Die einmalige Gabe eines Antazidums (Magnesiumhydroxid/Aluminiumhydroxid) hatte keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Sildenafil.

Obwohl nicht für alle Arzneimittel spezifische Wechselwirkungsstudien durchgeführt wurden, zeigte die populationspharmakokinetische Analyse keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Sildenafil bei gleichzeitiger Behandlung mit CYP2C9-Hemmern (wie Tolbutamid, Warfarin, Phenytoin), CYP2D6-Hemmern (wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, trizyklischen Antidepressiva), Thiazid- und ähnlichen Diuretika, Schleifen- und kaliumsparenden Diuretika, ACE-Hemmern, Calciumkanalblockern, Betablockern oder Substanzen, die den CYP450-Stoffwechsel induzieren (wie Rifampicin, Barbiturate). In einer Studie an gesunden männlichen Probanden führte die Anwendung des Endothelin-Antagonisten Bosentan (eines Induktors von CYP3A4 [mäßige], CYP2C9 und möglicherweise CYP2C19) im Steady-State (125 mg zweimal täglich) zusammen mit Sildenafil im Steady-State (80 mg dreimal täglich) zu einer Senkung der AUC und der C_{max} von Sildenafil um 62,6 % bzw. 55,4 %. Bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren wie Rifampin ist daher eine stärkere Senkung der Plasmaspiegel von Sildenafil zu erwarten.

Nicorandil ist ein Wirkstoff, der gleichzeitig als Kaliumkanalöffner und als Nitrat wirkt. Aufgrund der Nitratkomponente kann es zu einer schwerwiegenden Wechselwirkung mit Sildenafil kommen.

Wirkungen von Sildenafil auf andere Arzneimittel

In-vitro-Studien

Sildenafil ist ein schwacher Inhibitor der Cytochrom-P450-Isoenzyme 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Da die maximalen Plasmaspiegel von Sildenafil nach Gabe von 100 mg etwa $1 \mu M$ erreichen, erscheint es unwahrscheinlich, dass Hezkue die Clearance von Substraten dieser Isoenzyme verändert. Es liegen keine Daten zu Wechselwirkungen zwischen Sildenafil und unspezifischen Phosphodiesterase-Inhibitoren wie Theophyllin oder Dipyridamol vor.

In-vivo-Studien

Entsprechend seinen bekannten Effekten auf den Stickstoffmonoxid-/cGMP-Stoffwechsel (siehe Abschnitt 5.1) konnte gezeigt werden, dass Sildenafil die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärkt. Seine gleichzeitige Anwendung mit Stickstoffmonoxid-Donatoren oder jeglichen Nitraten ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Riociguat: Präklinische Studien zeigten einen additiven Effekt auf die Senkung des systemischen Blutdrucks, wenn PDE5-Inhibitoren mit Riociguat kombiniert wurden. In klinischen Studien verstärkte Riociguat den hypotensiven Effekt von PDE5-Hemmern. Es wurden keine Hinweise auf einen positiven klinischen Effekt dieser Kombination in der untersuchten Studienpopulation festgestellt. Die gleichzeitige Verwendung von Riociguat zusammen mit PDE5-Hemmern, einschließlich Sildenafil, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil bei Patienten unter Alphablocker-Therapie kann bei einigen empfindlichen Personen zu symptomatischer Hypotonie führen. Zumeist tritt diese innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme von Sildenafil auf (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). In drei spezifischen Wechselwirkungsstudien wurde der Alphablocker Doxazosin (4 mg und 8 mg) zusammen mit Sildenafil (25 mg, 50 mg oder 100 mg) bei stabil eingestellten Doxazosin-Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) angewendet. Bei diesen Studienpopulationen wurde ein zusätzlicher mittlerer Blutdruckabfall von jeweils 7/7 mmHg, 9/5 mmHg und 8/4 mmHg im Liegen und 6/6 mmHg, 11/4 mmHg und 4/5 mmHg im Stehen beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe von Sildenafil und Doxazosin an Patienten mit stabil eingestellter Doxazosin-Dosis gab es gelegentliche Berichte über symptomatische orthostatische Hypotonie. Berichtet wurden dabei Schwindelgefühl und Benommenheit, jedoch keine Synkope.

Bei gleichzeitiger Gabe von Sildenafil (50 mg) und Tolbutamid (250 mg) bzw. Warfarin (40 mg), die beide durch CYP2C9 verstoffwechselt werden, wurden keine signifikanten Wechselwirkungen beobachtet.

Die Verlängerung der Blutungszeit durch Acetylsalicylsäure (150 mg) nahm durch Sildenafil (50 mg) nicht weiter zu.

Sildenafil (50 mg) verstärkte bei gesunden Probanden mit einem mittleren maximalen Blutalkoholspiegel von 80 mg/dl die blutdrucksenkende Wirkung von Alkohol nicht.

Bei gepoolter Analyse der antihypertensiven Substanzklassen Diuretika, Betablocker, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, andere Antihypertensiva (Vasodilatoren und zentral wirksame Antihypertensiva), Ganglienblocker, Calciumkanalblocker und Alpha-Rezeptorblocker ergab sich kein Unterschied zwischen dem Nebenwirkungsprofil von Patienten, die zusätzlich Sildenafil, und solchen, die zusätzlich Placebo erhielten. In einer spezifischen Interaktionsstudie, in der Hypertoniker Sildenafil (100 mg) zusam-

men mit Amlodipin erhielten, wurde eine zusätzliche Senkung des Blutdrucks im Liegen um systolisch 8 mmHg beobachtet. Die entsprechende zusätzliche Reduktion des diastolischen Blutdrucks im Liegen betrug 7 mmHg. Das Ausmaß dieser zusätzlichen Blutdrucksenkung ähnelte der, die nach alleiniger Gabe von Sildenafil an gesunde Probanden beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Hezkue ist nicht für die Anwendung bei Frauen indiziert.

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

In Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen wurden nach oraler Anwendung von Sildenafil keine relevanten schädlichen Auswirkungen festgestellt.

Bei einmaliger oraler Gabe von 100 mg Sildenafil an gesunde Probanden waren keine Effekte auf die Motilität oder die Morphologie der Spermien festzustellen (siehe Abschnitt 5.1).

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

Sildenafil kann einen geringfügigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Aus der Post-Marketing-Überwachung liegen gesammelte Berichte über Nebenwirkungen für einen geschätzten Zeitraum von > 10 Jahren vor. Da nicht alle Nebenwirkungen an den Inhaber der Zulassung gemeldet und so in der Sicherheitsdatenbank erfasst werden, können die Häufigkeiten dieser Nebenwirkungen nicht zuverlässig ermittelt werden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle werden alle medizinisch relevanten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit einer höheren Inzidenz als unter Placebo beschrieben wurden, sowie medizinisch relevante Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung berichtet wurden, nach Systemorganklassen und Häufigkeit (sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000) aufgeführt.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Rhinitis	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel	Somnolenz, Hypästhesie	Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Krampfanfall*, rezidivierende Krampfanfälle*, Synkope

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Augenerkrankungen		Veränderungen des Farbsehens**, Sehstörungen, verschwommenes Sehen	Tränenflussstörungen***, Augenschmerzen, Photophobie, Photopsie, okuläre Hyperämie, visuelles Leuchten, Konjunktivitis	Nicht-arteriitische ischämische Optikusneuropathie (NAION)*, retinaler Gefäßverschluss*, Netzhautblutung, arteriosklerotische Retinopathie, Erkrankung der Retina, Glaukom, Gesichtsfelddefekt, Diplopie, Sehschärfe vermindert, Myopie, Asthenopie, Mouches volantes, Iriserkrankung, Mydriasis, Farbsäume, Augenödem, Schwellung des Auges, Augenerkrankung, Bindehauthyperämie, Augenreizung, anormale Sinnesempfindung des Auges, Augenlidödem, Skleraverfärbung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo, Tinnitus	Taubheit
Herzkrankungen			Tachykardie, Palpitationen	Plötzlicher Herztod*, Herzinfarkt, ventrikuläre Arrhythmie*, Vorhofflimmern, instabile Angina pectoris
Gefäßkrankungen		Flush, Hitzewallungen	Hypertonie, Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Verstopfte Nase	Epistaxis, Sinus-Sekretstauung	Engegefühl des Halses, Nasenödem, trockene Nasenschleimhaut
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Dyspepsie	gastroösophageale Refluxkrankheit, Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch, trockener Mund	orale Hypästhesie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			Hautausschlag	Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)*, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Hämaturie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Penisblutung, Priapismus*, Hämatospermie, verstärkte Erektion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Brustschmerzen, Fatigue, Hitzegefühl	Reizbarkeit
Untersuchungen			Erhöhte Herzfrequenz	

*Ausschließlich im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung berichtet; **Veränderungen des Farbsehens: Chloropsie, Chromatopsie, Zyanopsie, Erythroopsie und Xanthopsie; ***Tränenflussstörungen: Trockene Augen, Erkrankungen des Tränenapparates, Tränensekretion verstärkt

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierli-

che 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 gesunde Probanden Einzeldosen bis zu 800 mg. Die hierbei beobachteten Nebenwirkungen waren ähnlich wie die bei niedrigeren Dosen, Inzidenz und Schweregrad waren jedoch erhöht. Dosierungen von 200 mg führten nicht zu einer stärkeren Wirksamkeit, jedoch zu einem Anstieg der Inzidenz von Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Flush, Schwindel, Dyspepsie, verstopfte Nase, Sehstörungen).

Im Falle einer Überdosierung sollten je nach Bedarf die üblichen unterstützenden Maßnahmen eingeleitet werden. Da Sildenafil in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden ist und nicht renal 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 orales Mittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion. Es stellt auf natürliche Weise, d. h. in Verbindung mit sexueller Stimulation, durch eine Steigerung des Bluteinstroms in den Penis die gestörte Erektionsfähigkeit wieder her.

Der für die Erektion des Penis verantwortliche physiologische Mechanismus schließt die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) im Corpus cavernosum während der sexuellen Stimulation ein. Das Stickstoffmonoxid aktiviert das Enzym Guanylatcyclase, was zu erhöhten Spiegeln von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) führt. Hierdurch kommt es zu einer Relaxation der glatten Muskulatur im Corpus cavernosum, was den Bluteinstrom ermöglicht.

Sildenafil ist ein wirksamer und selektiver Hemmer der cGMP-spezifischen Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5) im Corpus cavernosum, wo sie für den Abbau von cGMP verantwortlich ist. Sildenafil wirkt peripher auf Erektionen. Sildenafil übt keinen direkten relaxierenden Effekt auf isoliertes menschliches Corpus-cavernosum-Gewebe aus, es verstärkt jedoch die relaxierende Wirkung von NO auf dieses Gewebe. Wenn unter sexueller Stimulation eine Aktivierung des NO/cGMP-Stoffwechselweges erfolgt, erhöht die PDE5-Hemmung durch Sildenafil die cGMP-Spiegel im Corpus cavernosum. Daher ist eine sexuelle Stimulation nötig, damit Sildenafil den beabsichtigten positiven pharmakologischen Effekt entwickeln kann.

Pharmakodynamische Wirkungen

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Sildenafil selektiv für die PDE5 ist, die am Erektionsprozess beteiligt ist. Es wirkt stärker auf PDE5 als auf andere bekannte Phosphodiesterasen. Im Vergleich zur PDE6, die an dem Phototransduktionsprozess in der Retina beteiligt ist, hat Sildenafil eine zehnfach höhere Selektivität. Bei Dosen von 100 mg besteht eine 80-fach höhere Selektivität im Vergleich zur PDE1 und eine über 700-fach höhere Selektivität im Vergleich zur PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 und 11. Sildenafil hat insbesondere eine mehr als 4.000-fach höhere Selektivität für PDE5 als PDE3, dem an der Steuerung der kardialen Kontraktilität beteiligten cAMP-spezifischen Phosphodiesterase-Isoenzym.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In zwei klinischen Studien wurde gezielt untersucht, in welchem Zeitfenster Sildenafil bei sexueller Stimulation eine Erektion auslösen kann. Eine Untersuchung mittels Penis-Plethysmographie (RigiScan) bei nüchternen Patienten zeigte, dass bei den Patienten, die unter Sildenafil eine 60%ige Rigidität des Penis (die einen Geschlechtsverkehr ermöglicht) erreichten, die Wirkung im Mittel innerhalb von 25 Minuten (Bereich 12 bis 37 Minuten) eintrat. In einer weiteren RigiScan-Untersuchung konnte Sildenafil noch 4 bis 5 Stunden nach der Einnahme bei sexueller Stimulation eine Erektion auslösen.

Sildenafil bewirkt eine geringe und vorübergehende Reduktion des Blutdrucks, die in den meisten Fällen keine klinisch relevanten Folgen hat. Im Mittel betrug die maximale Blutdrucksenkung im Liegen nach Einnahme von 100 mg Sildenafil systolisch 8,4 mmHg. Die entsprechende Reduktion des diastolischen Blutdrucks im Liegen betrug 5,5 mmHg. Diese Blutdrucksenkung spiegelt den vasodilatatorischen Effekt von Sildenafil wider und ist möglicherweise auf einen erhöhten cGMP-Spiegel in der glatten Gefäßmuskulatur zurückzuführen. Orale Einzeldosen von bis zu 100 mg Sildenafil bewirkten bei gesunden Probanden keine klinisch relevanten EKG-Veränderungen.

In einer Studie zu den hämodynamischen Effekten einer oralen Einmalgabe von 100 mg Sildenafil bei 14 Patienten mit schwerer (> 70%ige Stenose mindestens einer Koronararterie) koronarer Herzkrankheit (KHK) nahm der mittlere systolische und diastolische Blutdruck in Ruhe im Vergleich 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 der stenosierten Koronararterien.

In einer doppelblinden placebokontrollierten Belastungsstudie wurden 144 Patienten mit erektiler Dysfunktion und stabiler chronischer Angina pectoris untersucht, die regelmäßig antianginöse Medikamente (außer Nitraten) erhielten. Unter Sildenafil traten nach einer Dosis von 100 mg im Vergleich zu Placebo keine klinisch relevanten Unterschiede in der Zeit bis zum Auftreten einer zum Abbruch zwingenden Angina auf.

Leichte und vorübergehende Veränderungen des Farbsehens (blau/grün) wurden bei einigen Studienteilnehmern durch den Farnsworth-Munsell-100-Farben-Test eine Stunde nach Einnahme von 100 mg beobachtet; zwei Stunden nach Einnahme waren diese Veränderungen nicht mehr nachweisbar. Es wird vermutet, dass der Mechanismus, der dieser Veränderung des Farbsehens zugrunde liegt, mit der Hemmung der PDE6 im Zusammenhang steht, die bei der Phototransduktionskaskade der Retina eine Rolle spielt. Sildenafil hat keine Auswirkungen auf die Sehschärfe oder das Kontrastsehen. In einer kleinen placebokontrollierten Studie mit Patienten (n = 9) mit dokumentierter, altersbedingter Makuladegeneration im Frühstadium zeigte Sildenafil (100-mg-Einzeldosis) in den durchgeführten Sehtests (Sehschärfe, Amsler-Gitter-Test, Farbunterscheidungstest mit Ampelsimulation, Humphrey-Gesichtsfeldtest und Photostress-Test) keine signifikanten Veränderungen.

Bei einmaliger oraler Gabe von 100 mg Sildenafil an gesunde Probanden waren keine Effekte auf die Motilität oder die Morphologie der Spermien festzustellen (siehe Abschnitt 4.6).

Weitere Informationen über klinische Studien

Sildenafil wurde in klinischen Studien (in Dosen von 25 bis 100 mg) bei mehr als 8000 Patienten im Alter von 19 bis 87 Jahren angewendet. Folgende Patientengruppen waren vertreten: ältere Patienten (19,9 %), Patienten mit Hypertonie (30,9 %), Diabetes mellitus (20,3 %), ischämischer Herzkrankheit (5,8 %), Hyperlipidämie (19,8 %), Rückenmarkverletzungen (0,6 %), Depressionen (5,2 %), transurethraler Prostataresektion (3,7 %) und radikaler Prostatektomie (3,3 %). Die folgenden Patientengruppen waren nur unzureichend vertreten oder von den klinischen Studien ausgeschlossen: Patienten nach Beckenoperationen, nach Strahlentherapie, mit schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung sowie mit bestimmten Herz-Kreislauf-Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.3).

In Studien mit festgelegter Dosierung berichteten 62 % (25 mg), 74 % (50 mg) und 82 % (100 mg) der Patienten über eine Verbesserung ihrer Erektion im Vergleich zu 25 % unter Placebo. In kontrollierten klinischen Studien war die Sildenafil-bedingte Abbruchrate niedrig und mit der unter Placebo vergleichbar. In allen Studien war die Rate der Patienten, die über eine Verbesserung unter Sildenafil berichteten, in den verschiedenen Patientengruppen wie folgt: psychogene erektile Dysfunktion (84 %), gemischte erektile Dysfunktion (77 %), organisch bedingte erektile Dysfunktion (68 %), ältere Patienten (67 %), Diabetes mellitus (59 %), ischämische Herzkrankheit (69 %), Hypertonie (68 %), transurethrale Resektion der Prostata (61 %), radikale Prostatektomie (43 %), Rückenmarkverletzungen (83 %), Depressionen (75 %). In Langzeitstudien blieb die Sicherheit und Wirksamkeit von Sildenafil erhalten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Hezkue eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung der erektilen Dysfunktion gewährt, Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen,

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Sildenafil wird schnell resorbiert. Die maximalen beobachteten Plasmaspiegel werden innerhalb von 30 und bis 120 Minuten (Mittel: 60 Minuten) nach oraler Gabe im nüchternen Zustand erreicht. Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit beträgt 41 % (Streuung: 25 bis 63 %). Nach oraler Einnahme von Sildenafil nehmen die AUC und C_{max} dosisproportional über den empfohlenen Dosisbereich (25 bis 100 mg) zu.

Bei Einnahme von Sildenafil zusammen mit einer Mahlzeit ist die Resorptionsrate reduziert, die t_{max} verzögert sich um 60 Minuten, die C_{max} ist im Mittel um 29 % reduziert.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Sildenafil im Steady State beträgt 105 l, was auf eine Verteilung in die Gewebe hinweist. Nach einer oralen Einmalgabe von 100 mg beträgt die mittlere maximale Gesamt-Plasmakonzentration von Sildenafil ca. 440 ng/ml (CV 40 %). Da Sildenafil (und sein wichtigster zirkulierender, N-Desmethyl-Metabolit) zu 96 % an Plasmaproteine gebunden ist, ergibt sich eine mittlere maximale freie Sildenafil-Plasmakonzentration von 18 ng/ml (38 nM). Die Proteinbindung ist unabhängig von der Gesamtkonzentration des Wirkstoffs.

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

Biotransformation

Sildenafil wird überwiegend hepatisch über die mikrosomalen Isoenzyme CYP3A4 (Hauptweg) und CYP2C9 (Nebenweg) metabolisiert. Der wichtigste zirkulierende Metabolit resultiert aus N-Desmethylierung von Sildenafil. Dieser Metabolit hat ein ähnliches Phosphodiesterase-Selektivitätsprofil wie Sildenafil und eine *In-vitro*-Potenz für PDE5, die rund 50 % der Ausgangssubstanz beträgt. Die Plasmaspiegel dieses Metaboliten entsprechen rund 40 % der bei Sildenafil beobachteten Werte. Der N-Desmethyl-Metabolit wird weiter verstoffwechselt; die terminale Halbwertszeit beträgt rund 4 Stunden.

Elimination

Die Gesamtkörper-Clearance von Sildenafil beträgt 41 l/h mit einer daraus resultierenden terminalen Halbwertszeit von 3 bis 5 Stunden. Nach oraler oder intravenöser Gabe wird Sildenafil nach Metabolisierung hauptsächlich über die Fäzes (rund 80 % der verabreichten oralen Dosis) und in geringerem Maße über den Urin (rund 13 % der verabreichten oralen Dosis) ausgeschieden.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Ältere Patienten

Gesunde ältere Probanden (65 Jahre oder älter) zeigten eine herabgesetzte Sildenafil-Clearance, wobei die Plasmaspiegel von Sildenafil und des aktiven N-Desmethyl-Metaboliten ungefähr 90 % höher lagen als bei jüngeren gesunden Probanden (18 – 45 Jahre). Aufgrund der altersabhängigen Veränderung der Plasmaproteinbindung betrug der entsprechende Anstieg der Plasmaspiegel von freiem Sildenafil rund 40 %.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Probanden mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance = 30-80 ml/min) war die Pharmakokinetik nach einer oralen Sildenafil-Einzeldosis von 50 mg unverändert. Die mittlere AUC und C_{max} des N-Desmethyl-Metaboliten stiegen um 126 % bzw. 73 % im Vergleich zu Probanden gleichen Alters mit nicht eingeschränkter Nierenfunktion. Aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität waren diese Unterschiede jedoch nicht statistisch signifikant. Bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) war die Clearance von Sildenafil herabgesetzt und resultierte in mittleren Erhöhungen von AUC (100 %) und C_{max} von 100 % bzw. 88 % im Vergleich zu Probanden gleichen Alters mit nicht eingeschränkter Nierenfunktion. Zusätzlich waren die AUC (200 %) und die C_{max} (79 %) des N-Desmethyl-Metaboliten signifikant erhöht.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Probanden mit leichter bis mäßiger Leberzirrhose (Child-Pugh-Klassen A und B) war die Clearance von Sildenafil herabgesetzt, was im Vergleich zu Probanden gleichen Alters mit nicht eingeschränkter Leberfunktion zu Erhöhungen von AUC (84 %) und C_{max} (47 %) führte. Die Pharmakokinetik von Sildenafil bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumbenzoat
Citronensäure
Sucralose
Acesulfam-Kalium
Hypromellose
Xanthangummi
Pfefferminz-Aroma, Pulver, 501500 TP 0504, Firmenich
Aroma zur Maskierung, Pulver, SC 241160,
International Flavors & Fragrances (IFF)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeitsdauer 24 Monate
Haltbarkeitsdauer nach Anbruch: 10 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Primärverpackung von Hezkue sind durchsichtigen Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), die 30 ml Arzneimittel enthalten, mit kindersicherem Verschluss aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) und einer Dosierpumpe zur Abgabe von 0,5 mg pro Sprühstoß.

Packungsgröße: 15 empfohlene Dosen (die empfohlene Dosis beträgt 2 ml (4 Pumpstöße), entsprechend 50 mg Sildenafil, angewendet ungefähr eine Stunde vor dem Geschlechtsverkehr) in einer 30-ml-Flasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aspargo Labs Italia S.r.l.
Via PO 102
00198 Roma Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

12.01.2023

10. STAND DER INFORMATION

04.12.2024