



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

Sildenafil

Sachverständigen-Ausschuss für
Verschreibungspflicht
25. Januar 2022



Antrag

Beantragt wird die **Entlassung aus der Verschreibungspflicht** für

Sildenafil 50 mg pro Tablette/ Tagesdosis und einer maximalen Packungsgröße von 200 mg in der Indikation „erektile Dysfunktion bei erwachsenen Männern“ und eine entsprechende Ergänzung der Position zu Sildenafil in Anlage 1 der Arzneimittelverschreibungsverordnung (AMVV).

- Antragsteller ist Zulassungsinhaber für entsprechende Arzneimittel

Wirkstoff und pharmakologische Wirkung

- **Sildenafil** = selektiver Hemmstoff der cGMP¹-spezifischen Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5)
 - Enzym PDE5 ist verantwortlich für den Abbau von cGMP
 - PDE5 findet sich im Corpus cavernosum des Penis sowie den Lungengefäßen
- **Corpus cavernosum:**
 - bei sexueller Stimulation Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO)
 - NO aktiviert Enzym Guanylatcyclase, was zur (verstärkten) Bildung von cGMP führt
 - PDE5-Hemmung durch Sildenafil -> erhöhte cGMP-Spiegel -> Relaxation der glatten Muskulatur, was den Bluteinstrom ermöglicht

¹ Cyclisches Guanosinmonophosphat

Indikationen und Zulassungsstatus in Deutschland I

- **Zulassungen – Indikation „Erektile Dysfunktion“ (ED)**
 - Sildenafil 25 mg
 - 61 Arzneimittel, davon 40 zentrale Zulassungen
 - Sildenafil 50 mg
 - 89 orale Arzneimittel, davon 50 zentrale Zulassungen
 - Sildenafil 100 mg
 - 9 Arzneimittel, davon 5 zentrale Zulassungen
- Erstzulassung in der EU erfolgte 1998
- vorliegender Antrag bezieht sich ausschließlich auf Sildenafil 50 mg

- **Zulassungen – Indikation „pulmonale arterielle Hypertonie“**
 - orale Darreichungsformen (20 mg Filmtabletten, 10 mg/ml Pulver für Suspension zum Einnehmen) als auch Injektionslösungen verfügbar

Indikationen und Zulassungsstatus in Deutschland II

- **Angaben der Fachinformation von Sildenafil 25/50/100 mg Filmtabletten**:
 - Behandlung ist für Patienten ab 18 Jahren angezeigt
 - empfohlene Dosis ist 50 mg, entsprechend Wirksamkeit und Verträglichkeit kann Dosis auf 100 mg erhöht oder auf 25 mg verringert werden
 - (Anfangs-)Dosierung von 25 mg soll erwogen werden bei Patienten:
 - mit Alphablocker-Therapie
 - mit begleitender Behandlung mit CYP3A4-Hemmstoffen
 - mit Leberinsuffizienz und/oder schwerer Niereninsuffizienz
 - empfohlene Maximaldosis beträgt 100 mg
 - Einnahme darf nicht häufiger als einmal täglich erfolgen

Verkaufsabgrenzung

- **AMVV:**
 - Sildenafil ohne weitere Angaben aufgeführt / ohne Ausnahmen verschreibungspflichtig
 - beantragte AMVV-Änderung würde nur nicht zentral zugelassene Arzneimittel betreffen – zentral zugelassene Arzneimittel blieben verschreibungspflichtig, solange EC³ keine andere Entscheidung fällt
 - weitere, zur Therapie der erektilen Dysfunktion zugelassenen PDE5-Inhibitoren (Tadalafil, Vardenafil und Avanafil) sind ebenfalls ohne Ausnahme verschreibungspflichtig

³Europäische Kommission

Weitere regulatorische Aspekte

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

- **Verkaufsabgrenzung in anderen Ländern**
 - OTC-Status in wenigen europäischen Ländern (Großbritannien, Norwegen, Irland, Polen, Schweiz) sowie Neuseeland mit unterschiedlichen Vorgaben bezüglich Wirkstoffstärke (25 oder 50 mg) und Packungsgröße
 - Marktverfügbarkeit erstmalig in Großbritannien im März 2018

Nebenwirkungen und Risiken I – Fachinformation und Antragstellerdaten

- **Angaben der Fachinformation**
 - sehr häufig oder häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Flush, Hitzewallungen, Sehstörungen/Veränderung des Farbsehens, verstopfte Nase, Übelkeit, Dyspepsie
 - gelegentlich oder selten: u. a. arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION), Tinnitus, kardiale Symptome, Priapismus

█ [REDACTED]

█ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

█ [REDACTED]

[REDACTED]

Nebenwirkungen und Risiken II – Daten aus EudraVigilance

- **Daten aus EudraVigilance (Stand: 3. November 2021)**
 - 2.106 Fällen (757 schwerwiegend) mit 4.196 berichteten Reaktionen mit Indikationsangabe aus Symptomkreis „Erection and ejaculation conditions and disorders“
 - die fünf häufigsten Reaktionen sind: Drug ineffective (703), Headache (231), Flushing (77), Dizziness (76), Erythema (67)
 - Altersgruppenspezifische Auswertungen
(18 bis 40, 41- bis 60, 61 bis 80, über 80):
 - Rangliste spiegelt sich mit kleineren Abweichungen (insbesondere Dizziness) auch in den Altersgruppen wieder
 - Berichtshäufigkeiten für einzelne Reaktionen differieren (z. B. Headache 6,7 % bei den 18- bis 40-Jährigen und 3,1 % bei den über über 80-Jährigen)

Nebenwirkungen und Risiken III – Daten aus EudraVigilance für Großbritannien

- **180 Fälle seit März 2018 (OTC-Verfügbarkeit)** für Sildenafil 50 mg oder unbekannte Sildenafil-Stärke
- in **36 der 180 Fälle** (wahrscheinliche) **Anwendung im OTC-Setting:**
 - in 11 Fällen keine Angaben zum Einnahmegrund – 4 Fälle schwerwiegend:
 - 3 Fälle von Priapismus/Erection increased
 - 1 Fall von reduzierter Sehschärfe
 - in 12 Fällen Einnahme wegen ED, 1 Fall schwerwiegend: 46-jähriger Mann mit Herzstillstand und konsekutivem Hirnschaden
 - in 12 Fällen Einnahme ohne ED/ Arzneimittelmissbrauch – u. a.:
 - in 6 Fällen zur Steigerung der sexuellen Leistungsfähigkeit, 2 Fälle schwerwiegend (Priapismus)
 - in 3 Fällen von „psychologischer Abhängigkeit“ – Patienten trauten sich sexuelle Aktivitäten ohne Sildenafil-Einnahme nicht mehr zu
 - in einem Fall in Vorbereitung einer Straftat (Vergewaltigung)

Diskussion I

- **ED** = Unfähigkeit, eine Erektion, die für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreicht, zu erreichen
 - Störung sollte für mindestens 6 Monate bestehen
 - detaillierte Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung (einschließlich Einschätzung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen) vor (medikamentöser) Therapieeinleitung
 - Patienten über Ursachen und therapeutische Möglichkeiten aufklären, primäres Ziel sollte ursächliche Therapie sein^{1,2,3}
- Fachinformation von Sildenafil: die der ED zugrundeliegenden Ursachen sollten mittels Anamnese und körperlicher Untersuchung ermittelt werden, bevor eine medikamentöse Therapie in Betracht gezogen wird

¹Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Erektile Dysfunktion“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (2018)

²Guidelines on sexual and reproductive health“ der European Association for Urology (EAU, 2021)

³Madeira et al. (2021)

Diskussion II

- **ED ist eine länger anhaltende bzw. chronische Störung/Erkrankung**
 - bei der Mehrzahl der Patienten dürfte keine Kurzzeitanwendung, sondern ein langfristiger Gebrauch von Sildenafil erforderlich sein
 - Produktinformationen – keine Begrenzung der Anwendungsdauer
- Aus **Sicht des BfArM** ist die Anwendung von Arzneimitteln, für die eine langfristige Anwendung vorgesehen ist, grundsätzlich im Rahmen einer OTC-Anwendung kritisch zu betrachten. Für eine Verfügbarkeit ohne ärztliche Verordnung sind vorrangig Arzneimittel zur Kurzzeitanwendung geeignet⁴.

⁴ „Swich-Guideline“, European Commission 2006

Diskussion III

- **Wirksamkeit von Sildenafil abhängig von Komorbidität/Grunderkrankung**
 - ED häufig im Kontext verschiedener Grunderkrankungen (u. a. Diabetes mellitus, Hypertonie, neurologische und psychiatrische Erkrankungen)
 - Unter Sildenafil Besserung der psychogen bedingten ED bei 84 % der Patienten, aber nur bei 59 % der Patienten mit Diabetes-mellitus-bedingter ED
- **Zusammenhang zwischen ED und kardiovaskulären Erkrankungen**
 - ED kann deutlich (2 – 5 Jahre) vor kardiovaskulären Ereignissen auftreten und als Marker für eine (noch) asymptomatische Gefäßerkrankung dienen
 - 70 % der Männer mit kardiovaskulären Erkrankungen haben auch eine ED, Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist bei diesen Männern im Vergleich zu Männern mit normaler Erektion erhöht
 - Änderung des Lebensstils und Pharmakotherapie zur Reduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren führt zu wirksamer Verbesserung der ED

Diskussion IV

- **Missbrauchspotential**
 - Risiko insbesondere bei (jungen) Männern ohne ED, die sexuelle „Leistungssteigerung“ erhoffen
 - Korkes *et al.*, 2008.: 9 % der jungen Studienteilnehmer ohne ED gaben Sildenafilanwendung an
 - psychische Abhängigkeit – Anwendung durch Männer ohne ED „zur Sicherheit“/ trauen sich sexuelle Aktivitäten ohne Einnahme nicht mehr zu
 - Bedeutung beim „Chemsex“ (freiwillige Einnahme psychoaktiver und nicht psychoaktiver Substanzen im Rahmen von z. B. Sexpartys), um
 - lang andauernde sexuelle „Einsatzfähigkeit“ zu ermöglichen
 - Impotenz-verursachende Wirkung anderer Substanzen wie Kokain, Antidepressiva zu „neutralisieren“

Sicht des Antragstellers

- OTC-Status böte „das Potenzial für eine frühere Interaktion mit dem primären Gesundheitssystem“
- (Schulungs-)Materialien für Patienten sowie Apotheker und ein „Multimedia Consumer Educational Programme“ zum Thema ED sollen sichere OTC-Anwendung unterstützen
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- kein erhöhtes Missbrauchspotential durch OTC-Status, Missbrauch ist bereits jetzt durch illegale Beschaffung möglich – diesem würde entgegen gewirkt werden

Sicht des BfArM

- In Einklang mit den einschlägigen Leitlinien wird eine **adäquate ärztliche Diagnostik, Beratung und abwägende Therapieentscheidung** bei ED als erforderlich angesehen
- Voraussichtlich **längerfristige Anwendung** spricht gegen OTC-Status
- **Missbrauchsrisiko vorhanden** – Schwelle für Anwendung von Sildenafil bei (jungen) Männern ohne ED würde bei einem OTC-Status sinken
- **(Schulungs-)Materialien für Patienten und Apotheker** – keine Selbstmedikation durch zusätzliche risikominimierende Maßnahmen
 - Schulungsmaterial könnte nicht über AMVV geregelt werden
- Sildenafil 50 mg für einen OTC-Gebrauch vorzusehen und **Sildenafil 25 mg** mit gleicher Indikation weiterhin verschreibungspflichtig zu lassen, erscheint fraglich
- Möglichkeit der **Dosistitration** lt. Produktinformation spricht eher gegen OTC-Status

Zusammenfassung

- **BfArM empfiehlt, den Antrag abzulehnen** und die Verschreibungspflicht für Sildenafil ohne Ausnahmen beizubehalten
- **Zentral zugelassene Arzneimittel** wären von einer nationalen Änderung der Verkaufsabgrenzung **nicht betroffen** – sollte für eine Freistellung votiert werden, wäre dies in der vorgeschlagenen Positionsformulierung zu berücksichtigen

Vorschlag Positionsformulierung

Antragsteller beantragt Entlassung aus der Verschreibungspflicht für:

Sildenafil 50 mg pro Tablette/Tagesdosis und einer maximalen Packungsgröße von 200 mg in der Indikation „erektile Dysfunktion bei erwachsenen Männern“

BfArM-Vorschlag

Sildenafil

- ausgenommen zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei Männern ab 18 Jahren mit einem Wirkstoffgehalt von 50 mg je abgeteilter Arzneiform, einer Tagesdosis von 50 mg und einer Packungsgröße von 200 mg, es sei denn, es handelt sich um von der Europäischen Kommission als verschreibungspflichtig zugelassene Arzneimittel