

**BIJLAGE I**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

VIAGRA 25 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elk tablet bevat 25 mg sildenafil, als het citraat.

VIAGRA tabletten bevatten ook lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

De 25 mg tabletten zijn blauwe filmomhulde, afgeronde diamantvormige tabletten, gemerkt met aan de ene zijde "PFIZER" en aan de andere "VGR 25".

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van mannen met erectiestoornissen, dit is het onvermogen een erectie te krijgen en te behouden, voldoende voor bevredigende seksuele activiteit.

Voor de werkzaamheid van VIAGRA is seksuele prikkeling noodzakelijk.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Voor oraal gebruik.

#### *Gebruik door volwassenen:*

De aanbevolen dosis is 50 mg, in te nemen naar behoefte ongeveer één uur voorafgaand aan seksuele activiteit. Op grond van de effectiviteit en de tolerantie kan de dosis worden verhoogd tot 100 mg of worden verlaagd naar 25 mg. De maximaal aanbevolen dosis is 100 mg. De maximaal aanbevolen doseringsfrequentie is éénmaal per dag. Wanneer VIAGRA tegelijk met voedsel wordt ingenomen kan, ten opzichte van een nuchtere toestand, het intreden van de werking worden vertraagd (zie hoofdstuk 5.2).

#### *Gebruik door ouderen:*

Een aanpassing van de dosering is bij ouderen niet nodig.

#### *Gebruik bij patiënten met verminderde nierfunctie:*

De aanbevolen doseringen beschreven bij 'Gebruik door volwassenen' zijn van toepassing op patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring = 30-80 ml/min).

Daar de klaring van sildenafil verminderd is bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min) dient een dosering van 25 mg te worden overwogen. Gebaseerd op de effectiviteit en de tolerantie, kan de dosis worden verhoogd tot 50 mg en 100 mg.

#### *Gebruik bij patiënten met verminderde leverfunctie:*

Daar de klaring van sildenafil is verminderd bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zoals cirrose), dient een dosis van 25 mg te worden overwogen. Gebaseerd op de effectiviteit en de tolerantie, kan de dosis worden verhoogd tot 50 mg en 100 mg.



Ernstige cardiovasculaire voorvallen, waaronder myocardinfarct, instabiele angina, plotselinge hartdood, ventriculaire aritmie, cerebrovasculaire hemorragie, transiënte ischemische aanvallen, hypertensie en hypotensie zijn in post-marketing surveillance gemeld in de tijdsspanne waarin VIAGRA gebruikt werd.

De meeste maar niet al deze patiënten vertoonden preëxistente cardiovasculaire risicofactoren. Vele voorvallen traden op tijdens of kort na seksuele activiteit en sommige kort na gebruik van VIAGRA zonder seksuele activiteit. Het is onmogelijk om na te gaan of deze voorvallen rechtstreeks verband houden met deze of andere factoren.

Geneesmiddelen voor de behandeling van erectiestoornissen, waaronder sildenafil, moeten voorzichtig worden toegepast bij patiënten met anatomische deformatie van de penis (zoals angulatie, fibrose van de corpora cavernosa of de ziekte van Peyronie) of bij patiënten met aandoeningen die kunnen predisponeren tot het optreden van priapisme (zoals sikkelcelanemie, multipel myeloom of leukemie).

De veiligheid en werkzaamheid van sildenafil in combinatie met andere behandelingswijzen van erectiestoornissen zijn niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van dergelijke combinaties afgeraden.

Visusstoornissen en voorvallen van *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy* zijn gemeld in relatie met de inname van sildenafil en andere PDE5-remmers. De patiënt dient te worden geadviseerd, om in geval van een plotselinge visusstoornis het gebruik van VIAGRA stop te zetten en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van sildenafil met ritonavir wordt niet aangeraden (zie hoofdstuk 4.5).

Voorzichtigheid is geboden wanneer sildenafil wordt toegediend aan patiënten die een alfablokker gebruiken, aangezien de gelijktijdige toediening tot symptomatische hypotensie kan leiden bij enkele individuen die hier gevoelig voor zijn (zie hoofdstuk 4.5). De kans hierop is het grootst binnen 4 uur na toediening van sildenafil. Om de kans op het ontwikkelen van orthostatische hypotensie te minimaliseren dienen patiënten hemodynamisch stabiel op alfablokkertherapie te zijn ingesteld voordat wordt begonnen met de sildenafilbehandeling. Starten van de sildenafilbehandeling met een dosering van 25 mg dient te worden overwogen (zie hoofdstuk 4.2). Bovendien dienen artsen hun patiënten te adviseren wat ze moeten doen wanneer er symptomen van orthostatische hypotensie ontstaan.

Onderzoek met menselijke bloedplaatjes toont aan dat sildenafil de anticoagulerende werking van natriumnitroprusside *in vitro* versterkt. Er is geen informatie beschikbaar omtrent de veiligheid van sildenafil voor patiënten met bloedingstoornissen of een actief peptisch ulcus. Daarom dient sildenafil alleen te worden toegediend aan deze patiënten na zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's.

De filmomhulling van de VIAGRA-tablet bevat lactose. VIAGRA dient niet te worden toegediend aan mannen met zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose-intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

VIAGRA is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

### *Invloeden van andere geneesmiddelen op sildenafil*

#### In vitro onderzoek:

Sildenafil wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via het cytochroom P450 (CYP) iso-enzym 3A4 (hoofdroute) en 2C9 (nevenroute). Om die reden kunnen remmers van deze iso-enzymen de klaring van sildenafil verminderen.

#### In vivo onderzoek:

Populatiefarmacokinetische analyse van de gegevens uit klinische studies gaf aan dat de sildenafilklaring werd verminderd bij een gelijktijdige toediening van CYP3A4-remmers (zoals ketoconazol, erytromycine en cimetidine). Alhoewel er geen toename van ongewenste voorvallen in deze patiënten werd gezien wanneer sildenafil tegelijkertijd met een CYP3A4-remmer werd toegediend, dient een startdosis van 25 mg te worden overwogen.

Gelijktijdige toediening van de HIV-proteaseremmer ritonavir, die een zeer sterke remmer is van P450, bij een steady state (500 mg tweemaal daags) met sildenafil (100 mg, enkele dosis) resulteerde in een 300% (4-voudige) verhoging van de  $C_{max}$  van sildenafil en een 1.000% (11-voudige) verhoging van de AUC van de sildenafil-plasmaspiegels. Na 24 uur waren de plasmaspiegels van sildenafil nog steeds ongeveer 200 ng/ml, vergeleken met ongeveer 5 ng/ml wanneer sildenafil alleen werd toegediend. Dit is in overeenstemming met de uitgesproken effecten van ritonavir op een groot aantal substraten van het cytochroom P450. Sildenafil had geen effect op de farmacokinetiek van ritonavir. Gebaseerd op deze farmacokinetische resultaten wordt gelijktijdige toediening van sildenafil met ritonavir niet aanbevolen (zie hoofdstuk 4.4) en in geen geval mag de maximale dosis van sildenafil 25 mg per 48 uur overschrijden.

Gelijktijdige toediening van de HIV-proteaseremmer saquinavir, een CYP3A4-remmer, bij steady state (1200 mg driemaal daags) met sildenafil (100 mg, enkele dosis) resulteerde in een 140% stijging van de  $C_{max}$  van sildenafil en een 210% stijging van de AUC van sildenafil. Sildenafil had geen effect op de farmacokinetiek van saquinavir (zie hoofdstuk 4.2). Van sterkere CYP3A4-remmers, zoals ketoconazol en itraconazol zou een groter effect verwacht kunnen worden.

Wanneer een enkele 100 mg dosis sildenafil wordt toegediend met erytromycine, een specifieke CYP3A4-remmer, bij steady state (500 mg tweemaal daags, gedurende 5 dagen), werd een stijging van 182% gezien van de systemische sildenafil-blootstelling (AUC). In normale gezonde mannelijke vrijwilligers was er geen bewijs voor een effect van azitromycine (500 mg per dag, gedurende 3 dagen) op de AUC,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , eliminatiesnelheidsconstante of de afgeleide halfwaardetijd van sildenafil of zijn belangrijkste circulerende metaboliet. Cimetidine (800 mg), een cytochroom P450-remmer en een niet-specifieke CYP3A4-remmer, veroorzaakte een stijging van de sildenafil-plasmaconcentraties met 56%, wanneer het gelijktijdig met sildenafil (50 mg) werd toegediend aan gezonde vrijwilligers.

Grapefruit(pompelmoes)sap is een zwakke remmer van het CYP3A4-metabolisme in de darmwand en kan een lichte stijging van de sildenafil-plasmaspiegels veroorzaken.

Een enkelvoudige dosis antacidum (magnesiumhydroxide/aluminiumhydroxide) had geen invloed op de biologische beschikbaarheid van sildenafil.

Alhoewel er niet voor alle geneesmiddelen specifieke interactiestudies zijn uitgevoerd, bleek uit populatiefarmacokinetische analyses geen effect op de farmacokinetiek van sildenafil wanneer gelijktijdig geneesmiddelen werden gegeven uit de groep van CYP2C9-remmers (zoals tolbutamide, warfarine en fenytoïne), van CYP2D6-remmers (zoals selectieve serotonine-heropnameremmers, tricyclische antidepressiva), thiazide- en verwante diuretica, lis- en kaliumsparende diuretica, angiotensine converterend enzymremmers, calciumblokkers, bèta-adrenoreceptorantagonisten of middelen die het CYP450-metabolisme induceren (zoals rifampicine, barbituraten).

Nicorandil is een hybride van een kaliumkanaalactivator en nitraat. Door de nitraatcomponent kan de stof een ernstige interactie met sildenafil hebben.

#### *Invloeden van sildenafil op andere geneesmiddelen*

##### *In vitro onderzoek:*

Sildenafil is een zwakke remmer van cytochroom P450 in de isovormen 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 ( $IC_{50} > 150 \mu M$ ). Gezien de maximale plasmaconcentraties van sildenafil van ongeveer  $1 \mu M$  na inname van de aanbevolen dosis, is het onwaarschijnlijk dat VIAGRA de klaring zal veranderen van substraten voor deze iso-enzymen.

Er zijn geen gegevens over de interactie van sildenafil met niet-specifieke fosfodiësteraseremmers, zoals theofylline of dipyridamol.

##### *In vivo onderzoek:*

In overeenstemming met het effect op het stikstofoxide/cGMP mechanisme (zie hoofdstuk 5.1), gaf sildenafil een potentiëring van de hypotensieve effecten van nitraten. Gelijktijdige toediening van middelen die stikstofoxide afgeven of nitraten, in welke vorm dan ook, is daarom gecontraïndiceerd (zie hoofdstuk 4.3).

Gelijktijdige toediening van sildenafil aan patiënten die alfablokkertherapie krijgen kan mogelijk leiden tot symptomatische hypotensie bij enkele individuen die hier gevoelig voor zijn. De kans hierop is het grootst binnen 4 uur na toediening van sildenafil (zie hoofdstukken 4.2 en 4.4). In drie specifieke geneesmiddelinteractiestudies werden de alfablokker doxazosine (4 mg en 8 mg) en sildenafil (25 mg, 50 mg of 100 mg) gelijktijdig toegediend aan patiënten met benigne prostaathyperplasie (BPH) die stabiel waren ingesteld op doxazosinetherapie. In deze studiepopulaties werden gemiddelde additionele bloeddrukdalingen in liggende positie waargenomen van respectievelijk 7/7 mmHg, 9/5 mmHg and 8/4 mmHg en gemiddelde additionele bloeddrukdalingen in stand van respectievelijk 6/6 mmHg, 11/4 mmHg en 4/5 mmHg. Wanneer sildenafil en doxazosine gelijktijdig werden toegediend aan patiënten die stabiel waren ingesteld op doxazosinetherapie, waren er zelden meldingen van patiënten die symptomatische orthostatische hypotensie hadden ondervonden. Deze meldingen omvatten duizeligheid en een licht gevoel in het hoofd, maar geen syncope.

Er werden geen significante interacties aangetoond wanneer sildenafil (50 mg) gelijktijdig werd toegediend met tolbutamide (250 mg) of warfarine (40 mg), die beide worden gemetaboliseerd door CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) versterkte de toename van de bloedingstijd veroorzaakt door acetylsalicylzuur (150 mg) niet.

Sildenafil (50 mg) versterkte het hypotensieve effect van alcohol bij gezonde vrijwilligers met een gemiddelde maximum alcoholconcentratie in bloed van 80 mg/dl niet.

Samenvoegen van de gegevens betreffende de volgende klassen antihypertensiva: diuretica, bètablokkers, ACE-remmers, angiotensine II antagonisten, antihypertensiva (vasodilatoire en centraal werkende), adrenerge neuronblokkers, calciumantagonisten en alfa-adrenerge receptorblokkers gaf geen verschil in het bijwerkingenprofiel van patiënten die sildenafil toegediend kregen in vergelijking met patiënten behandeld met placebo. In een specifieke interactiestudie werd sildenafil (100 mg) gelijktijdig met amlodipine toegediend aan hypertensiepatiënten. Er werd een additionele systolische bloeddrukdaling waargenomen, in liggende positie, van 8 mmHg. De corresponderende additionele diastolische bloeddrukdaling, gemeten in liggende positie was 7 mmHg. Deze additionele bloeddrukdaling was in dezelfde orde van grootte als die gezien na toediening van alleen sildenafil aan gezonde vrijwilligers (zie hoofdstuk 5.1).

Sildenafil (100 mg) had geen effect op de steady state-farmacokinetiek van de HIV-proteaseremmers saquinavir en ritonavir, welke beide CYP3A4-substraten zijn.

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

VIAGRA is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

Er zijn geen relevante bijwerkingen met betrekking tot de voortplanting gevonden in studies met ratten en konijnen na orale toediening van sildenafil.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Daar duizeligheid en veranderingen van het gezichtsvermogen zijn gerapporteerd in het klinisch onderzoek met sildenafil, dienen patiënten zich bewust te zijn van de manier waarop ze op VIAGRA reageren, voordat zij gaan rijden of machines gaan bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen (incidentie  $\geq 1\%$ ) zijn gedurende placebo gecontroleerd klinisch onderzoek gemeld bij patiënten behandeld met de aanbevolen dosering sildenafil. De bijwerkingen waren licht tot matig van aard en de incidentie en de ernst waren dosisafhankelijk. In studies bij vaste doses kwamen bij een dosis van 100 mg dyspepsie (12%) en veranderingen in het gezichtsvermogen (11%) relatief vaker voor dan bij lagere doses. De vaakst gerapporteerde bijwerkingen zijn hoofdpijn en blozen, zie tabel 1.

Zeer vaak:  $\geq 1/10$

Vaak:  $\geq 1/100$  en  $< 1/10$

Soms:  $\geq 1/1.000$  en  $< 1/100$

Zelden:  $\geq 1/10.000$  en  $< 1/1.000$

Zeer zelden:  $< 1/10.000$

Niet bekend: kan niet geschat worden op basis van de beschikbare gegevens

<b>Tabel 1</b>			
<b>Systeem/Orgaanklassen volgens MedDRA</b>	<b>Bijwerking</b>	<b>Sildenafil (%) N=3350</b>	<b>Placebo (%) N=2995</b>
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b> <i>Zeer vaak</i>	hoofdpijn	10,8	2,8

<i>Vaak</i>	duizeligheid	2,9	1,0
<b>Oogaandoeningen</b> <i>Vaak</i>	veranderingen in het gezichtsvermogen (toename van de gevoeligheid voor het licht, wazig zien)	2,5	0,4
<i>Vaak</i>	Chromatopsie (mild en voorbijgaand, voornamelijk afwijkingen in het kleurenzien)	1,1	0,03
<b>Hartaandoeningen</b> <i>Vaak</i>	hartkloppingen	1,0	0,2
<b>Bloedvataandoeningen</b> <i>Zeer vaak</i>	blozen	10,9	1,4
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b> <i>Vaak</i>	verstopte neus	2,1	0,3
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b> <i>Vaak</i>	dyspepsie	3,0	0,4

Er waren meldingen van spierpijn wanneer sildenafil werd toegediend in hogere frequenties dan het aanbevolen doseringsschema.

**Gedurende post-marketing surveillance** zijn de volgende ongewenste voorvallen soms of zelden gemeld (Tabel 2):

<b>Tabel 2</b>	
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>	overgevoeligheidsreacties
<b>Oogaandoeningen</b>	oogpijn, rode ogen/bloeddoorlopen ogen
<b>Hartaandoeningen</b>	tachycardie, ventriculaire aritmie, myocardinfarct, instabiele angina, plotselinge hartdood (zie hoofdstuk 4.4)
<b>Bloedvataandoeningen</b>	hypotensie, (zie hoofdstuk 4.4 en 4.5), hypertensie, epistaxis, syncope, cerebrovasculaire hemorragie, transiënte ischemische aanvallen (zie hoofdstuk 4.4)
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	braken

<b>Huid en onderhuidaandoeningen</b>	huiduitslag
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	lang aanhoudende erectie, priapisme

Bijwerkingen die gedurende postmarketing surveillance met een onbekende frequentie werden gemeld bij patiënten die VIAGRA gebruikten, zijn onder andere:

Oogaandoeningen: *Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy* (NAION), retinale bloedvatocclusie, gezichtsvelddefect.

#### 4.9 Overdosering

In onderzoeken bij vrijwilligers met eenmalige doseringen tot 800 mg waren de bijwerkingen vergelijkbaar met die bij lagere doseringen, zij het ernstiger en met een toegenomen incidentie. Doses van 200 mg gaven geen toename van de effectiviteit maar verhoogden de incidentie van bijwerkingen (hoofdpijn, blozen, duizeligheid, dyspepsie, verstopte neus en veranderingen van het gezichtsvermogen).

Bij overdosering moeten de noodzakelijke standaard ondersteunende maatregelen worden getroffen. Nierdialyse zal de klaring van sildenafil waarschijnlijk niet kunnen versnellen, aangezien sildenafil zich sterk bindt aan plasma-eiwitten en niet via de urine wordt geëlimineerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij erectiestoornissen. ATC Code: G04B E03.

Sildenafil is een orale therapie voor erectiestoornissen. In natuurlijke situaties, dat wil zeggen bij seksuele prikkeling, herstelt het een verminderde erectiele functie door de bloedtoevoer naar de penis te verhogen.

Het fysiologische mechanisme dat verantwoordelijk is voor de erectie van de penis, impliceert de stikstofmonoxidevrijzetting (NO) in het corpus cavernosum tijdens seksuele stimulatie. Het stikstofmonoxide activeert vervolgens het enzym guanylaatcyclase, wat resulteert in een verhoogde productie van cyclisch guanosine monofosfaat (cGMP). Deze stof zorgt ervoor dat de gladde spieren in het corpus cavernosum zich ontspannen, waardoor dit zich kan vullen met bloed.

Sildenafil is een krachtige en selectieve remmer van cGMP-specifieke fosfodiësterase van het type 5 (PDE5) in het corpus cavernosum, dat verantwoordelijk is voor de afbraak van cGMP. Sildenafil grijpt perifeer aan bij het verkrijgen van een erectie. Sildenafil heeft geen direct relaxerend effect op geïsoleerd humaan corpus cavernosum-weefsel, maar bevordert het relaxerende effect van NO op dit weefsel aanzienlijk. Wanneer bij seksuele stimulatie de NO/cGMP-route wordt geactiveerd, leidt de remming van PDE5 door sildenafil tot verhoogde cGMP-spiegels in het corpus cavernosum. Seksuele stimulatie is daarom nodig om het farmacologische effect van sildenafil te bewerkstelligen.

*In vitro* onderzoek heeft aangetoond dat sildenafil selectief is voor PDE5, dat betrokken is bij het erectieproces. Het effect op PDE5 is sterker dan op andere bekende fosfodiësterasen. Het is verder 10 keer selectiever voor PDE5 dan voor PDE6, betrokken bij de fototransductie in de retina. Bij maximaal aanbevolen doses is de selectiviteit voor PDE5 80 maal groter dan voor PDE1, en meer dan 700 maal groter dan voor PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 en 11. Sildenafil is met name meer dan 4.000 maal selectiever voor PDE5 dan voor PDE3, de cAMP-specifieke fosfodiësterase-isovorm die betrokken is bij de regulering van de cardiale contractiliteit.

Twee klinische studies zijn specifiek ontworpen om de periode te bestuderen na dosering, gedurende welke sildenafil een erectie kan veroorzaken in antwoord op seksuele stimulatie. In een penisplethysmografie (RigiScan) studie met nuchtere patiënten die sildenafil toegediend kregen was de tijd tot aanvang van werking bij patiënten die een erectie kregen met een rigiditeit van 60% (voldoende voor geslachtsgemeenschap) 25 minuten (bereik: 12-37 minuten). In een aparte RigiScan studie was sildenafil nog in staat een erectie te veroorzaken als reactie op seksuele stimulatie tot 4 à 5 uur na de dosistoediening.

Sildenafil veroorzaakt milde en voorbijgaande verlaging van de bloeddruk, in de meerderheid van de gevallen leidt dit niet tot klinische effecten.

De gemiddelde maximale afname in systolische bloeddruk, gemeten in liggende positie, na orale inname van 100 mg sildenafil was 8,4 mmHg. De overeenkomende verandering in diastolische bloeddruk was 5,5 mmHg, gemeten in liggende positie. Deze afname van de bloeddruk is consistent met het vaatverwijdende effect van sildenafil, mogelijk veroorzaakt door toename van cGMP in het gladde spierweefsel. Eenmalige orale doseringen tot 100 mg sildenafil lieten geen klinisch relevante effecten op het ECG zien bij gezonde vrijwilligers.

In een studie naar de hemodynamische effecten van een eenmalige orale toediening van 100 mg sildenafil bij 14 patiënten met ernstige coronaire hartziekten (>70% vernauwing van tenminste één kransslagader) daalde de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk in rust respectievelijk met 7% en 6%, vergeleken met de basislijn. De gemiddelde pulmonale systolische bloeddruk daalde met 9%. Sildenafil had geen effect op het hartminuutvolume en verminderde de bloedstroom door de vernauwde kransslagaders niet.

Bij een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 144 patiënten met erectiestoornissen en een stabiele angina, die hun reguliere anti-angina medicatie (uitgezonderd nitraten) innamen en die werden onderworpen aan fysieke inspanningen totdat een beperkte angina optrad, werden er geen klinisch relevante tijdsverschillen tussen de sildenafil- en de placebogroep opgemeten.

Milde veranderingen van voorbijgaande aard in kleurdiscriminatie (blauw/groen) zijn in sommige gevallen gezien 1 uur na inname van een 100 mg dosis, 2 uur na inname waren deze effecten niet meer meetbaar. Er werd hiervoor gebruik gemaakt van de Farnsworth-Munsell 100 kleurschakerings-test. Het veronderstelde mechanisme voor deze verandering in kleurdiscriminatie is gerelateerd aan de remming van PDE6, wat betrokken is bij de fototransductiecascade van de retina. Sildenafil heeft geen effect op het gezichtsvermogen of contrastgevoeligheid. In een kleinschalige, placebo gecontroleerde studie bij patiënten met vastgestelde maculaire degeneratie op jonge leeftijd (n=9), toonde sildenafil (enkele dosis, 100 mg) geen significante verschillen in de uitgevoerde visuele testen (visuele scherpte, macula onderzoek, kleurdiscriminatie met gesimuleerd verkeerslicht, Humphrey perimeter en fotostress).

Er was geen effect op de motiliteit of de morfologie van het sperma bij gezonde vrijwilligers na een eenmalige orale dosis van 100 mg sildenafil.

#### *Meer informatie over klinisch onderzoek*

In klinisch onderzoek is sildenafil toegediend aan meer dan 3000 patiënten in de leeftijd van 19 tot 87 jaar. De volgende patiëntengroepen waren vertegenwoordigd: ouderen (21%), patiënten met hypertensie (24%), diabetes mellitus (16%), ischemische hartziekte en andere cardiovasculaire aandoeningen (14%), hyperlipidemie (14%), ruggenmergbeschadiging (6%), depressie (5%), transurethrale resectie van de prostaat (5%), radicale prostatectomie (4%). De volgende groepen waren niet goed vertegenwoordigd of uitgesloten van het klinisch onderzoek: patiënten die net een bekkenoperatie hadden ondergaan, patiënten in de fase na radiotherapie, patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen en patiënten met bepaalde cardiovasculaire condities (zie hoofdstuk 4.3).

In studies met vaste doses was het aantal patiënten dat een erectieverbetering tijdens de behandeling meldde 62% (25 mg), 74% (50 mg) en 82% (100 mg), vergeleken met 25% in de placebogroep. In

gecontroleerd klinisch onderzoek was de incidentie van stopzetting van de behandeling met sildenafil laag en vergelijkbaar met placebo.

Over alle studies genomen, was het percentage patiënten dat met sildenafil werd behandeld en verbetering meldde: bij psychogene erectiestoornissen (84%), bij gemengde erectiestoornissen (77%), bij organische erectiestoornissen (68%), bij ouderen (67%), bij diabetes mellitus (59%), bij ischemische hartziekten (69%), bij hypertensie (68%), bij transurethrale resectie van de prostaat (61%), bij radicale prostatectomie (43%), bij ruggenmergbeschadiging (83%), bij depressie (75%). De veiligheid en effectiviteit van sildenafil bleven gehandhaafd gedurende het lange-termijnonderzoek.

## 5.2 Farmacokinetische gegevens

### *Absorptie:*

Sildenafil wordt snel geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties worden bereikt binnen 30 tot 120 minuten (mediaan: 60 minuten) na orale toediening in een nuchtere toestand. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid na orale toediening is 41% (bereik: 25-63%). Na orale inname van sildenafil, binnen de aanbevolen doses (25-100 mg), nemen de AUC en de  $C_{max}$  proportioneel toe met de doses.

Wanneer sildenafil wordt ingenomen tijdens een maaltijd, vermindert de absorptiesnelheid met een gemiddelde vertraging van de  $t_{max}$  met 60 minuten en een gemiddelde verlaging van de  $C_{max}$  met 29%.

### *Verdeling:*

Het gemiddelde distributievolume tijdens steady-state ( $V_{ss}$ ) van sildenafil bedraagt 105 l, hetgeen de verdeling over de weefsels aangeeft. Na een enkele orale toediening van 100 mg is de gemiddelde maximale totale plasmaconcentratie van sildenafil ongeveer 440 ng/ml (variatiecoëfficiënt 40%). Daar sildenafil (en zijn belangrijkste circulerende N-desmethyl-metaboliet) voor 96% plasma-eiwitgebonden is, resulteert dit in een gemiddelde maximale vrije sildenafil plasmaconcentratie van 18 ng/ml (38 nM). De eiwitbinding is onafhankelijk van de totale concentraties van het geneesmiddel.

Bij gezonde vrijwilligers die sildenafil (100 mg, enkele doses) kregen toegediend, is 90 minuten na toediening minder dan 0,0002% (gemiddeld 188 ng) van de toegediende dosis aangetroffen in het ejaculaat.

### *Metabolisme:*

Sildenafil wordt voornamelijk gemetaboliseerd door de hepatische microsomale iso-enzymen CYP3A4 (hoofdroute) en CYP2C9 (nevenroute). De belangrijkste circulerende metaboliet ontstaat door N-demethylering van sildenafil. Het fosfodiësterase-selectiviteitsprofiel van deze metaboliet is vergelijkbaar met dat van sildenafil en het heeft in vergelijking met de moederstof een *in vitro* werkzaamheid voor PDE5 van ongeveer 50%. De plasmaconcentraties van deze metaboliet zijn ongeveer 40% van de plasma-sildenafilconcentraties. De N-desmethyl-metaboliet wordt verder gemetaboliseerd, met een eliminatiehalfwaardetijd van circa 4 uur.

### *Eliminatie:*

De totale lichaamsklaring van sildenafil is 41 l/u, met een eliminatiehalfwaardetijd van 3-5 uur. Na orale of intraveneuze toediening wordt sildenafil voor het grootste deel als metaboliet in de feces uitgescheiden (ongeveer 80% van de oraal toegediende dosis) en in mindere mate via de urine (ongeveer 13% van de oraal toegediende dosis).

## *Farmacokinetiek bij speciale patiëntencategorieën*

### Ouderen:

Bij gezonde oudere vrijwilligers (65 jaar en ouder) was sprake van een verminderde klaring van sildenafil, resulterend in ongeveer 90% hogere plasmaconcentraties van sildenafil en de actieve N-desmethyl-metabooliet vergeleken met de concentraties die bij gezonde jongere vrijwilligers (18-45 jaar) werden aangetroffen. Daar leeftijdsverschillen zich uiten in verschillen in plasma-eiwitbinding, neemt de plasmaconcentratie van vrij sildenafil met ongeveer 40% toe.

### Nierfunctiestoornissen:

Bij vrijwilligers met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring = 30-80 ml/min) veranderde de farmacokinetiek van sildenafil, na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 50 mg niet. De gemiddelde AUC en  $C_{\max}$  van de N-desmethyl-metabooliet nam toe met respectievelijk 126% en 73%, vergeleken met in leeftijd vergelijkbare vrijwilligers zonder nierfunctiestoornissen. Door grote inter-individuele variabiliteit zijn deze verschillen echter niet statistisch significant. Bij vrijwilligers met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min) verminderde de klaring van sildenafil, wat leidde tot een gemiddelde verhoging van de AUC (100%) en de  $C_{\max}$  (88%) vergeleken met vrijwilligers van dezelfde leeftijd zonder nierfunctiestoornis. Bovendien zijn de AUC en de  $C_{\max}$  van de N-desmethyl-metabooliet ook significant verhoogd met respectievelijk 79% en 200%.

### Leverfunctiestoornissen:

Bij vrijwilligers met milde tot matige levercirrose (Child-Pugh- A en B) was de klaring van sildenafil verminderd, wat leidde tot een verhoging van de AUC (84%) en de  $C_{\max}$  (47%) vergeleken met vrijwilligers van dezelfde leeftijd zonder leverfunctiestoornis. De farmacokinetiek van sildenafil bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen is niet onderzocht.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens uit conventionele studies ter bestudering van de farmacologische veiligheid, toxiciteit bij herhaalde doseringen, genotoxiciteit, carcinogeniteit en toxiciteit bij reproductie, brachten geen speciale gevaren voor de mens aan het licht.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Tabletkern: microkristallijne cellulose, calciumwaterstoffosfaat (anhydraat), natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat.

Filmomhulling: hypromellose, titaandioxide (E171), lactose, triacetine, indigokarmijn aluminiumlak (E132).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/aluminiumfolie blisters in doosje van 2, 4, 8 of 12 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Verenigd Koninkrijk.

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/98/077/002-004

EU/1/98/077/013

### **9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste vergunning: 14 september 1998

Datum van laatste vernieuwing: 14 september 2003

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

VIAGRA 50 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elk tablet bevat 50 mg sildenafil, als het citraat.

VIAGRA tabletten bevatten ook lactose

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

De 50 mg tabletten zijn blauwe filmomhulde, afgeronde diamantvormige tabletten, gemerkt met aan de ene zijde “PFIZER” en aan de andere “VGR 50”.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van mannen met erectiestoornissen, dit is het onvermogen een erectie te krijgen en te behouden, voldoende voor bevredigende seksuele activiteit.

Voor de werkzaamheid van VIAGRA is seksuele prikkeling noodzakelijk.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Voor oraal gebruik.

#### *Gebruik door volwassenen:*

De aanbevolen dosis is 50 mg, in te nemen naar behoefte ongeveer één uur voorafgaand aan seksuele activiteit. Op grond van de effectiviteit en de tolerantie kan de dosis worden verhoogd tot 100 mg of worden verlaagd naar 25 mg. De maximaal aanbevolen dosis is 100 mg. De maximaal aanbevolen doseringsfrequentie is éénmaal per dag. Wanneer VIAGRA tegelijk met voedsel wordt ingenomen kan, ten opzichte van een nuchtere toestand, het intreden van de werking worden vertraagd (zie hoofdstuk 5.2).

#### *Gebruik door ouderen:*

Een aanpassing van de dosering is bij ouderen niet nodig.

#### *Gebruik bij patiënten met verminderde nierfunctie:*

De aanbevolen doseringen beschreven bij ‘Gebruik door volwassenen’ zijn van toepassing op patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring = 30-80 ml/min).

Daar de klaring van sildenafil verminderd is bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min) dient een dosering van 25 mg te worden overwogen. Gebaseerd op de effectiviteit en de tolerantie, kan de dosis worden verhoogd tot 50 mg en 100 mg.

*Gebruik bij patiënten met verminderde leverfunctie:*

Daar de klaring van sildenafil is verminderd bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zoals cirrose), dient een dosis van 25 mg te worden overwogen. Gebaseerd op de effectiviteit en de tolerantie, kan de dosis worden verhoogd tot 50 mg en 100 mg.

*Gebruik bij kinderen:*

VIAGRA is niet geïndiceerd voor personen beneden 18 jaar. Er is geen relevante indicatie voor het gebruik van VIAGRA bij kinderen.

*Gebruik bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken:*

Met uitzondering van ritonavir, waarvoor gelijktijdige toediening met sildenafil niet wordt aanbevolen (zie hoofdstuk 4.4), dient een startdosis van 25 mg te worden overwogen bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met CYP3A4-remmers (zie hoofdstuk 4.5).

Om de kans op het ontwikkelen van orthostatische hypotensie te minimaliseren dienen patiënten stabiel op alfablokkertherapie te zijn ingesteld voordat wordt begonnen met de sildenafil behandeling. Bovendien dient aanvang van de sildenafilbehandeling met een dosering van 25 mg te worden overwogen (zie hoofdstukken 4.4 en 4.5).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

In overeenstemming met zijn bekende effect op het stikstofmonoxide/cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP) mechanisme (zie hoofdstuk 5.1), heeft sildenafil versterking van het hypotensieve effect van nitraten laten zien. Gelijktijdige toediening van stoffen die stikstofmonoxide afgeven (zoals amylnitriet) of nitraten, ongeacht welke vorm, is daarom gecontraïndiceerd.

Geneesmiddelen voor de behandeling van erectiestoornissen, waaronder sildenafil, dienen niet gebruikt te worden door mannen voor wie seksuele activiteit wordt afgeraden (bijvoorbeeld patiënten met ernstige cardiovasculaire stoornissen zoals instabiele angina of ernstig hartfalen).

VIAGRA is gecontraïndiceerd bij patiënten met visusverlies in één oog als gevolg van een niet-arterieel anterieur ischemisch oogzenuwlijden (*non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION), ongeacht of dit voorval gerelateerd was aan eerdere blootstelling aan een PDE5-remmer of niet (zie rubriek 4.4).

De veiligheid van sildenafil is niet onderzocht in de volgende patiëntengroepen en daarom is het gebruik gecontraïndiceerd bij: patiënten met ernstige leverfunctiestoornis, patiënten met hypotensie (bloeddruk < 90/50 mmHg), patiënten die recent een beroerte of een myocardinfarct hebben doorgemaakt en bij patiënten met erfelijke degeneratieve retinale stoornissen, zoals retinitis pigmentosa (een minderheid van deze patiënten heeft een genetische afwijking van retinale fosfodiësterases).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Er dient een anamnese te worden afgenomen en lichamelijk onderzoek te worden uitgevoerd om de diagnose erectiestoornis te bevestigen en om eventuele onderliggende oorzaken vast te stellen, voordat farmacologische behandeling wordt overwogen.

Er is een gering cardiaal risico verbonden aan seksuele activiteit. Daarom dienen artsen te overwegen de cardiovasculaire conditie van patiënten te onderzoeken vóór aanvang van de behandeling van erectiestoornissen. Sildenafil heeft vaatverwijdende eigenschappen, waardoor milde en voorbijgaande verlaging van de bloeddruk kan optreden (zie hoofdstuk 5.1). Voordat sildenafil wordt voorgeschreven, dienen artsen zorgvuldig te overwegen of hun patiënten, met bepaalde onderliggende aandoeningen, niet gewenste gevolgen kunnen ondervinden door dergelijke vaatverwijdende effecten;

vooral in combinatie met seksuele activiteit. Patiënten die gevoeliger zijn voor vaatverwijders zijn onder andere patiënten met linker ventrikel outflow obstructie (zoals aorta stenose, hypertrofe obstructieve cardiomyopathie) of met het zeldzame syndroom van multipel systeem atrofie wat zich uit als ernstig gestoorde autonome controle van de bloeddruk.

VIAGRA versterkt het hypotensieve effect van nitraten (zie hoofdstuk 4.3).

Ernstige cardiovasculaire voorvallen, waaronder myocardinfarct, instabiele angina, plotselinge hartdood, ventriculaire aritmie, cerebrovasculaire hemorragie, transiënte ischemische aanvallen, hypertensie en hypotensie zijn in post-marketing surveillance gemeld in de tijdsspanne waarin VIAGRA gebruikt werd.

De meeste maar niet al deze patiënten vertoonden preëxistente cardiovasculaire risicofactoren. Vele voorvallen traden op tijdens of kort na seksuele activiteit en sommige kort na gebruik van VIAGRA zonder seksuele activiteit. Het is onmogelijk om na te gaan of deze voorvallen rechtstreeks verband houden met deze of andere factoren.

Geneesmiddelen voor de behandeling van erectiestoornissen, waaronder sildenafil, moeten voorzichtig worden toegepast bij patiënten met anatomische deformatie van de penis (zoals angulatie, fibrose van de corpora cavernosa of de ziekte van Peyronie) of bij patiënten met aandoeningen die kunnen predisponeren tot het optreden van priapisme (zoals sikkelcelanemie, multipel myeloom of leukemie).

De veiligheid en werkzaamheid van sildenafil in combinatie met andere behandelingswijzen van erectiestoornissen zijn niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van dergelijke combinaties afgeraden.

Visusstoornissen en voorvallen van *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy* zijn gemeld in relatie met de inname van sildenafil en andere PDE5-remmers. De patiënt dient te worden geadviseerd, om in geval van een plotselinge visusstoornis het gebruik van VIAGRA stop te zetten en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van sildenafil met ritonavir wordt niet aangeraden (zie hoofdstuk 4.5).

Voorzichtigheid is geboden wanneer sildenafil wordt toegediend aan patiënten die een alfablokker gebruiken, aangezien de gelijktijdige toediening tot symptomatische hypotensie kan leiden bij enkele individuen die hier gevoelig voor zijn (zie hoofdstuk 4.5). De kans hierop is het grootst binnen 4 uur na toediening van sildenafil. Om de kans op het ontwikkelen van orthostatische hypotensie te minimaliseren dienen patiënten hemodynamisch stabiel op alfablokkertherapie te zijn ingesteld voordat wordt begonnen met de sildenafilbehandeling. Starten van de sildenafilbehandeling met een dosering van 25 mg dient te worden overwogen (zie hoofdstuk 4.2). Bovendien dienen artsen hun patiënten te adviseren wat ze moeten doen wanneer er symptomen van orthostatische hypotensie ontstaan.

Onderzoek met menselijke bloedplaatjes toont aan dat sildenafil de anticoagulerende werking van natriumnitroprusside *in vitro* versterkt. Er is geen informatie beschikbaar omtrent de veiligheid van sildenafil voor patiënten met bloedingstoornissen of een actief peptisch ulcus. Daarom dient sildenafil alleen te worden toegediend aan deze patiënten na zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's.

De filmomhulling van de VIAGRA-tablet bevat lactose. VIAGRA dient niet te worden toegediend aan mannen met zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose-intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

VIAGRA is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

##### *Invloeden van andere geneesmiddelen op sildenafil*

###### In vitro onderzoek:

Sildenafil wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via het cytochroom P450 (CYP) iso-enzym 3A4 (hoofdroute) en 2C9 (nevenroute). Om die reden kunnen remmers van deze iso-enzymen de klaring van sildenafil verminderen.

###### In vivo onderzoek:

Populatiefarmacokinetische analyse van de gegevens uit klinische studies gaf aan dat de sildenafilklaring werd verminderd bij een gelijktijdige toediening van CYP3A4-remmers (zoals ketoconazol, erytromycine en cimetidine). Alhoewel er geen toename van ongewenste voorvallen in deze patiënten werd gezien wanneer sildenafil tegelijkertijd met een CYP3A4-remmer werd toegediend, dient een startdosis van 25 mg te worden overwogen.

Gelijktijdige toediening van de HIV-proteaseremmer ritonavir, die een zeer sterke remmer is van P450, bij een steady state (500 mg tweemaal daags) met sildenafil (100 mg, enkele dosis) resulteerde in een 300% (4-voudige) verhoging van de  $C_{max}$  van sildenafil en een 1.000% (11-voudige) verhoging van de AUC van de sildenafil-plasmaspiegels. Na 24 uur waren de plasmaspiegels van sildenafil nog steeds ongeveer 200 ng/ml, vergeleken met ongeveer 5 ng/ml wanneer sildenafil alleen werd toegediend. Dit is in overeenstemming met de uitgesproken effecten van ritonavir op een groot aantal substraten van het cytochroom P450. Sildenafil had geen effect op de farmacokinetiek van ritonavir. Gebaseerd op deze farmacokinetische resultaten wordt gelijktijdige toediening van sildenafil met ritonavir niet aanbevolen (zie hoofdstuk 4.4) en in geen geval mag de maximale dosis van sildenafil 25 mg per 48 uur overschrijden.

Gelijktijdige toediening van de HIV-proteaseremmer saquinavir, een CYP3A4-remmer, bij steady state (1200 mg driemaal daags) met sildenafil (100 mg, enkele dosis) resulteerde in een 140% stijging van de  $C_{max}$  van sildenafil en een 210% stijging van de AUC van sildenafil. Sildenafil had geen effect op de farmacokinetiek van saquinavir (zie hoofdstuk 4.2). Van sterkere CYP3A4-remmers, zoals ketoconazol en itraconazol zou een groter effect verwacht kunnen worden.

Wanneer een enkele 100 mg dosis sildenafil wordt toegediend met erytromycine, een specifieke CYP3A4-remmer, bij steady state (500 mg tweemaal daags, gedurende 5 dagen), werd een stijging van 182% gezien van de systemische sildenafil-blootstelling (AUC). In normale gezonde mannelijke vrijwilligers was er geen bewijs voor een effect van azitromycine (500 mg per dag, gedurende 3 dagen) op de AUC,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , eliminatiesnelheidsconstante of de afgeleide halfwaardetijd van sildenafil of zijn belangrijkste circulerende metaboliet. Cimetidine (800 mg), een cytochroom P450-remmer en een niet-specifieke CYP3A4-remmer, veroorzaakte een stijging van de sildenafil-plasmaconcentraties met 56%, wanneer het gelijktijdig met sildenafil (50 mg) werd toegediend aan gezonde vrijwilligers.

Grapefruit(pompelmoes)sap is een zwakke remmer van het CYP3A4-metabolisme in de darmwand en kan een lichte stijging van de sildenafil-plasmaspiegels veroorzaken.

Een enkelvoudige dosis antacidum (magnesiumhydroxide/aluminiumhydroxide) had geen invloed op de biologische beschikbaarheid van sildenafil.

Alhoewel er niet voor alle geneesmiddelen specifieke interactiestudies zijn uitgevoerd, bleek uit populatiefarmacokinetische analyses geen effect op de farmacokinetiek van sildenafil wanneer gelijktijdig geneesmiddelen werden gegeven uit de groep van CYP2C9-remmers (zoals tolbutamide, warfarine en fenytoïne), van CYP2D6-remmers (zoals selectieve serotonine-heropnameremmers, tricyclische antidepressiva), thiazide- en verwante diuretica, lis- en kaliumsparende diuretica,

angiotensine converterend enzymremmers, calciumblokkers, bèta-adrenoreceptorantagonisten of middelen die het CYP450-metabolisme induceren (zoals rifampicine, barbituraten).

Nicorandil is een hybride van een kaliumkanaalactivator en nitraat. Door de nitraatcomponent kan de stof een ernstige interactie met sildenafil hebben.

#### *Invloeden van sildenafil op andere geneesmiddelen*

##### *In vitro onderzoek:*

Sildenafil is een zwakke remmer van cytochroom P450 in de isovormen 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 ( $IC_{50} > 150 \mu M$ ). Gezien de maximale plasmaconcentraties van sildenafil van ongeveer  $1 \mu M$  na inname van de aanbevolen dosis, is het onwaarschijnlijk dat VIAGRA de klaring zal veranderen van substraten voor deze iso-enzymen.

Er zijn geen gegevens over de interactie van sildenafil met niet-specifieke fosfodiësteraseremmers, zoals theofylline of dipyridamol.

##### *In vivo onderzoek:*

In overeenstemming met het effect op het stikstofoxide/cGMP mechanisme (zie hoofdstuk 5.1), gaf sildenafil een potentiëring van de hypotensieve effecten van nitraten. Gelijktijdige toediening van middelen die stikstofoxide afgeven of nitraten, in welke vorm dan ook, is daarom gecontraïndiceerd (zie hoofdstuk 4.3).

Gelijktijdige toediening van sildenafil aan patiënten die alfablokkertherapie krijgen kan mogelijk leiden tot symptomatische hypotensie bij enkele individuen die hier gevoelig voor zijn. De kans hierop is het grootst binnen 4 uur na toediening van sildenafil (zie hoofdstukken 4.2 en 4.4). In drie specifieke geneesmiddelinteractiestudies werden de alfablokker doxazosine (4 mg en 8 mg) en sildenafil (25 mg, 50 mg of 100 mg) gelijktijdig toegediend aan patiënten met benigne prostaathyperplasie (BPH) die stabiel waren ingesteld op doxazosinetherapie. In deze studiepopulaties werden gemiddelde additionele bloeddrukdalingen in liggende positie waargenomen van respectievelijk 7/7 mmHg, 9/5 mmHg and 8/4 mmHg en gemiddelde additionele bloeddrukdalingen in stand van respectievelijk 6/6 mmHg, 11/4 mmHg en 4/5 mmHg. Wanneer sildenafil en doxazosine gelijktijdig werden toegediend aan patiënten die stabiel waren ingesteld op doxazosinetherapie, waren er zelden meldingen van patiënten die symptomatische orthostatische hypotensie hadden ondervonden. Deze meldingen omvatten duizeligheid en een licht gevoel in het hoofd, maar geen syncope.

Er werden geen significante interacties aangetoond wanneer sildenafil (50 mg) gelijktijdig werd toegediend met tolbutamide (250 mg) of warfarine (40 mg), die beide worden gemetaboliseerd door CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) versterkte de toename van de bloedingstijd veroorzaakt door acetylsalicylzuur (150 mg) niet.

Sildenafil (50 mg) versterkte het hypotensieve effect van alcohol bij gezonde vrijwilligers met een gemiddelde maximum alcoholconcentratie in bloed van 80 mg/dl niet.

Samenvoegen van de gegevens betreffende de volgende klassen antihypertensiva: diuretica, bètablokkers, ACE-remmers, angiotensine II antagonist, antihypertensiva (vasodilatoire en centraal werkende), adrenerge neuronblokkers, calciumantagonisten en alfa-adrenerge receptorblokkers gaf geen verschil in het bijwerkingenprofiel van patiënten die sildenafil toegediend kregen in vergelijking met patiënten behandeld met placebo. In een specifieke interactiestudie werd sildenafil (100 mg) gelijktijdig met amlodipine toegediend aan hypertensiepatiënten. Er werd een additionele systolische bloeddrukdaling waargenomen, in liggende positie, van 8 mmHg. De corresponderende additionele diastolische bloeddrukdaling, gemeten in liggende positie was 7 mmHg. Deze additionele bloeddrukdaling was in dezelfde orde van grootte als die gezien na toediening van alleen sildenafil aan gezonde vrijwilligers (zie hoofdstuk 5.1).

Sildenafil (100 mg) had geen effect op de steady state-farmacokinetiek van de HIV-proteaseremmers saquinavir en ritonavir, welke beide CYP3A4-substraten zijn.

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

VIAGRA is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

Er zijn geen relevante bijwerkingen met betrekking tot de voortplanting gevonden in studies met ratten en konijnen na orale toediening van sildenafil.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Daar duizeligheid en veranderingen van het gezichtsvermogen zijn gerapporteerd in het klinisch onderzoek met sildenafil, dienen patiënten zich bewust te zijn van de manier waarop ze op VIAGRA reageren, voordat zij gaan rijden of machines gaan bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen (incidentie  $\geq 1\%$ ) zijn gedurende placebo gecontroleerd klinisch onderzoek gemeld bij patiënten behandeld met de aanbevolen dosering sildenafil. De bijwerkingen waren licht tot matig van aard en de incidentie en de ernst waren dosisafhankelijk. In studies bij vaste doses kwamen bij een dosis van 100 mg dyspepsie (12%) en veranderingen in het gezichtsvermogen (11%) relatief vaker voor dan bij lagere doses. De vaakst gerapporteerde bijwerkingen zijn hoofdpijn en blozen, zie tabel 1.

Zeer vaak:  $\geq 1/10$

Vaak:  $\geq 1/100$  en  $< 1/10$

Soms:  $\geq 1/1.000$  en  $< 1/100$

Zelden:  $\geq 1/10.000$  en  $< 1/1.000$

Zeer zelden:  $< 1/10.000$

Niet bekend: kan niet geschat worden op basis van de beschikbare gegevens

<b>Systeem/Orgaanklassen volgens MedDRA</b>	<b>Bijwerking</b>	<b>Sildenafil (%) N=3350</b>	<b>Placebo (%) N=2995</b>
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b> <i>Zeer vaak</i>	hoofdpijn	10,8	2,8

<i>Vaak</i>	duizeligheid	2,9	1,0
<b>Oogaandoeningen</b> <i>Vaak</i>	veranderingen in het gezichtsvermogen (toename van de gevoeligheid voor het licht, wazig zien)	2,5	0,4
<i>Vaak</i>	Chromatopsie (mild en voorbijgaand, voornamelijk afwijkingen in het kleurenzien)	1,1	0,03
<b>Hartaandoeningen</b> <i>Vaak</i>	hartkloppingen	1,0	0,2
<b>Bloedvataandoeningen</b> <i>Zeer vaak</i>	blozen	10,9	1,4
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b> <i>Vaak</i>	verstopte neus	2,1	0,3
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b> <i>Vaak</i>	dyspepsie	3,0	0,4

Er waren meldingen van spierpijn wanneer sildenafil werd toegediend in hogere frequenties dan het aanbevolen doseringsschema.

**Gedurende post-marketing surveillance** zijn de volgende ongewenste voorvallen soms of zelden gemeld (Tabel 2):

<b>Tabel 2</b>	
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>	overgevoeligheidsreacties
<b>Oogaandoeningen</b>	oogpijn, rode ogen/bloeddoorlopen ogen
<b>Hartaandoeningen</b>	tachycardie, ventriculaire aritmie, myocardinfarct, instabiele angina, plotselinge hartdood (zie hoofdstuk 4.4)
<b>Bloedvataandoeningen</b>	hypotensie, (zie hoofdstuk 4.4 en 4.5), hypertensie, epistaxis, syncope, cerebrovasculaire hemorragie, transiënte ischemische aanvallen (zie hoofdstuk 4.4)
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	braken

<b>Huid en onderhuidaandoeningen</b>	huiduitslag
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	lang aanhoudende erectie, priapisme

Bijwerkingen die gedurende postmarketing surveillance met een onbekende frequentie werden gemeld bij patiënten die VIAGRA gebruikten, zijn onder andere:

Oogaandoeningen: *Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy* (NAION), retinale bloedvatocclusie, gezichtsvelddefect.

#### 4.9 Overdosering

In onderzoeken bij vrijwilligers met eenmalige doseringen tot 800 mg waren de bijwerkingen vergelijkbaar met die bij lagere doseringen, zij het ernstiger en met een toegenomen incidentie. Doses van 200 mg gaven geen toename van de effectiviteit maar verhoogden de incidentie van bijwerkingen (hoofdpijn, blozen, duizeligheid, dyspepsie, verstopte neus en veranderingen van het gezichtsvermogen).

Bij overdosering moeten de noodzakelijke standaard ondersteunende maatregelen worden getroffen. Nierdialyse zal de klaring van sildenafil waarschijnlijk niet kunnen versnellen, aangezien sildenafil zich sterk bindt aan plasma-eiwitten en niet via de urine wordt geëlimineerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij erectiestoornissen. ATC Code: G04B E03.

Sildenafil is een orale therapie voor erectiestoornissen. In natuurlijke situaties, dat wil zeggen bij seksuele prikkeling, herstelt het een verminderde erectiele functie door de bloedtoevoer naar de penis te verhogen.

Het fysiologische mechanisme dat verantwoordelijk is voor de erectie van de penis, impliceert de stikstofmonoxidevrijzetting (NO) in het corpus cavernosum tijdens seksuele stimulatie. Het stikstofmonoxide activeert vervolgens het enzym guanylaatcyclase, wat resulteert in een verhoogde productie van cyclisch guanosine monofosfaat (cGMP). Deze stof zorgt ervoor dat de gladde spieren in het corpus cavernosum zich ontspannen, waardoor dit zich kan vullen met bloed.

Sildenafil is een krachtige en selectieve remmer van cGMP-specifieke fosfodiësterase van het type 5 (PDE5) in het corpus cavernosum, dat verantwoordelijk is voor de afbraak van cGMP. Sildenafil grijpt perifeer aan bij het verkrijgen van een erectie. Sildenafil heeft geen direct relaxerend effect op geïsoleerd humaan corpus cavernosum-weefsel, maar bevordert het relaxerende effect van NO op dit weefsel aanzienlijk. Wanneer bij seksuele stimulatie de NO/cGMP-route wordt geactiveerd, leidt de remming van PDE5 door sildenafil tot verhoogde cGMP-spiegels in het corpus cavernosum. Seksuele stimulatie is daarom nodig om het farmacologische effect van sildenafil te bewerkstelligen.

*In vitro* onderzoek heeft aangetoond dat sildenafil selectief is voor PDE5, dat betrokken is bij het erectieproces. Het effect op PDE5 is sterker dan op andere bekende fosfodiësterasen. Het is verder 10 keer selectiever voor PDE5 dan voor PDE6, betrokken bij de fototransductie in de retina. Bij maximaal aanbevolen doses is de selectiviteit voor PDE5 80 maal groter dan voor PDE1, en meer dan 700 maal groter dan voor PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 en 11. Sildenafil is met name meer dan 4.000 maal

selectiever voor PDE5 dan voor PDE3, de cAMP-specifieke fosfodiësterase-isovorm die betrokken is bij de regulering van de cardiale contractiliteit.

Twee klinische studies zijn specifiek ontworpen om de periode te bestuderen na dosering, gedurende welke sildenafil een erectie kan veroorzaken in antwoord op seksuele stimulatie. In een penis-plethysmografie (RigiScan) studie met nuchtere patiënten die sildenafil toegediend kregen was de tijd tot aanvang van werking bij patiënten die een erectie kregen met een rigiditeit van 60% (voldoende voor geslachtsgemeenschap) 25 minuten (bereik: 12-37 minuten). In een aparte RigiScan studie was sildenafil nog in staat een erectie te veroorzaken als reactie op seksuele stimulatie tot 4 à 5 uur na de dosistoediening.

Sildenafil veroorzaakt milde en voorbijgaande verlaging van de bloeddruk, in de meerderheid van de gevallen leidt dit niet tot klinische effecten.

De gemiddelde maximale afname in systolische bloeddruk, gemeten in liggende positie, na orale inname van 100 mg sildenafil was 8,4 mmHg. De overeenkomende verandering in diastolische bloeddruk was 5,5 mmHg, gemeten in liggende positie. Deze afname van de bloeddruk is consistent met het vaatverwijdende effect van sildenafil, mogelijk veroorzaakt door toename van cGMP in het gladde spierweefsel. Eenmalige orale doseringen tot 100 mg sildenafil lieten geen klinisch relevante effecten op het ECG zien bij gezonde vrijwilligers.

In een studie naar de hemodynamische effecten van een eenmalige orale toediening van 100 mg sildenafil bij 14 patiënten met ernstige coronaire hartziekten (>70% vernauwing van tenminste één kransslagader) daalde de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk in rust respectievelijk met 7% en 6%, vergeleken met de basislijn. De gemiddelde pulmonale systolische bloeddruk daalde met 9%. Sildenafil had geen effect op het hartminuutvolume en verminderde de bloedstroom door de vernauwde kransslagaders niet.

Bij een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 144 patiënten met erectiestoornissen en een stabiele angina, die hun reguliere anti-angina medicatie (uitgezonderd nitraten) innamen en die werden onderworpen aan fysieke inspanningen totdat een beperkte angina optrad, werden er geen klinisch relevante tijdsverschillen tussen de sildenafil- en de placebogroep opgemeten.

Milde veranderingen van voorbijgaande aard in kleurdiscriminatie (blauw/groen) zijn in sommige gevallen gezien 1 uur na inname van een 100 mg dosis, 2 uur na inname waren deze effecten niet meer meetbaar. Er werd hiervoor gebruik gemaakt van de Farnsworth-Munsell 100 kleurschakerings-test. Het veronderstelde mechanisme voor deze verandering in kleurdiscriminatie is gerelateerd aan de remming van PDE6, wat betrokken is bij de fototransductiecascade van de retina. Sildenafil heeft geen effect op het gezichtsvermogen of contrastgevoeligheid. In een kleinschalige, placebo gecontroleerde studie bij patiënten met vastgestelde maculaire degeneratie op jonge leeftijd (n=9), toonde sildenafil (enkele dosis, 100 mg) geen significante verschillen in de uitgevoerde visuele testen (visuele scherpte, macula onderzoek, kleurdiscriminatie met gesimuleerd verkeerslicht, Humphrey perimeter en fotostress).

Er was geen effect op de motiliteit of de morfologie van het sperma bij gezonde vrijwilligers na een eenmalige orale dosis van 100 mg sildenafil.

#### *Meer informatie over klinisch onderzoek*

In klinisch onderzoek is sildenafil toegediend aan meer dan 3000 patiënten in de leeftijd van 19 tot 87 jaar. De volgende patiëntengroepen waren vertegenwoordigd: ouderen (21%), patiënten met hypertensie (24%), diabetes mellitus (16%), ischemische hartziekte en andere cardiovasculaire aandoeningen (14%), hyperlipidemie (14%), ruggenmergbeschadiging (6%), depressie (5%), transurethrale resectie van de prostaat (5%), radicale prostatectomie (4%). De volgende groepen waren niet goed vertegenwoordigd of uitgesloten van het klinisch onderzoek: patiënten die net een bekkenoperatie hadden ondergaan, patiënten in de fase na radiotherapie, patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen en patiënten met bepaalde cardiovasculaire condities (zie hoofdstuk 4.3).

In studies met vaste doses was het aantal patiënten dat een erectieverbetering tijdens de behandeling meldde 62% (25 mg), 74% (50 mg) en 82% (100 mg), vergeleken met 25% in de placebogroep. In gecontroleerd klinisch onderzoek was de incidentie van stopzetting van de behandeling met sildenafil laag en vergelijkbaar met placebo.

Over alle studies genomen, was het percentage patiënten dat met sildenafil werd behandeld en verbetering meldde: bij psychogene erectiestoornissen (84%), bij gemengde erectiestoornissen (77%), bij organische erectiestoornissen (68%), bij ouderen (67%), bij diabetes mellitus (59%), bij ischemische hartziekten (69%), bij hypertensie (68%), bij transurethrale resectie van de prostaat (61%), bij radicale prostatectomie (43%), bij ruggenmergbeschadiging (83%), bij depressie (75%). De veiligheid en effectiviteit van sildenafil bleven gehandhaafd gedurende het lange-termijnonderzoek.

## 5.2 Farmacokinetische gegevens

### *Absorptie:*

Sildenafil wordt snel geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties worden bereikt binnen 30 tot 120 minuten (mediaan: 60 minuten) na orale toediening in een nuchtere toestand. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid na orale toediening is 41% (bereik: 25-63%). Na orale inname van sildenafil, binnen de aanbevolen doses (25-100 mg), nemen de AUC en de  $C_{max}$  proportioneel toe met de doses.

Wanneer sildenafil wordt ingenomen tijdens een maaltijd, vermindert de absorptiesnelheid met een gemiddelde vertraging van de  $t_{max}$  met 60 minuten en een gemiddelde verlaging van de  $C_{max}$  met 29%.

### *Verdeling:*

Het gemiddelde distributievolume tijdens steady-state ( $V_{ss}$ ) van sildenafil bedraagt 105 l, hetgeen de verdeling over de weefsels aangeeft. Na een enkele orale toediening van 100 mg is de gemiddelde maximale totale plasmaconcentratie van sildenafil ongeveer 440 ng/ml (variatiecoëfficiënt 40%). Daar sildenafil (en zijn belangrijkste circulerende N-desmethyl-metaboliet) voor 96% plasma-eiwitgebonden is, resulteert dit in een gemiddelde maximale vrije sildenafil plasmaconcentratie van 18 ng/ml (38 nM). De eiwitbinding is onafhankelijk van de totale concentraties van het geneesmiddel.

Bij gezonde vrijwilligers die sildenafil (100 mg, enkele doses) kregen toegediend, is 90 minuten na toediening minder dan 0,0002% (gemiddeld 188 ng) van de toegediende dosis aangetroffen in het ejaculaat.

### *Metabolisme:*

Sildenafil wordt voornamelijk gemetaboliseerd door de hepatische microsomale iso-enzymen CYP3A4 (hoofdroute) en CYP2C9 (nevenroute). De belangrijkste circulerende metaboliet ontstaat door N-demethylering van sildenafil. Het fosfodiësterase-selectiviteitsprofiel van deze metaboliet is vergelijkbaar met dat van sildenafil en het heeft in vergelijking met de moederstof een *in vitro* werkzaamheid voor PDE5 van ongeveer 50%. De plasmaconcentraties van deze metaboliet zijn ongeveer 40% van de plasma-sildenafilconcentraties. De N-desmethyl-metaboliet wordt verder gemetaboliseerd, met een eliminatiehalfwaardetijd van circa 4 uur.

### *Eliminatie:*

De totale lichaamsklaring van sildenafil is 41 l/u, met een eliminatiehalfwaardetijd van 3-5 uur. Na orale of intraveneuze toediening wordt sildenafil voor het grootste deel als metaboliet in de faeces uitgescheiden (ongeveer 80% van de oraal toegediende dosis) en in mindere mate via de urine (ongeveer 13% van de oraal toegediende dosis).

*Farmacokinetiek bij speciale patiëntencategorieën:*

Ouderen:

Bij gezonde oudere vrijwilligers (65 jaar en ouder) was sprake van een verminderde klaring van sildenafil, resulterend in ongeveer 90% hogere plasmaconcentraties van sildenafil en de actieve N-desmethyl-metabooliet vergeleken met de concentraties die bij gezonde jongere vrijwilligers (18-45 jaar) werden aangetroffen. Daar leeftijdsverschillen zich uiten in verschillen in plasma-eiwitbinding, neemt de plasmaconcentratie van vrij sildenafil met ongeveer 40% toe.

Nierfunctiestoornissen:

Bij vrijwilligers met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring = 30-80 ml/min) veranderde de farmacokinetiek van sildenafil, na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 50 mg niet. De gemiddelde AUC en  $C_{\max}$  van de N-desmethyl-metabooliet nam toe met respectievelijk 126% en 73%, vergeleken met in leeftijd vergelijkbare vrijwilligers zonder nierfunctiestoornissen. Door grote inter-individuele variabiliteit zijn deze verschillen echter niet statistisch significant. Bij vrijwilligers met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min) verminderde de klaring van sildenafil, wat leidde tot een gemiddelde verhoging van de AUC (100%) en de  $C_{\max}$  (88%) vergeleken met vrijwilligers van dezelfde leeftijd zonder nierfunctiestoornis. Bovendien zijn de AUC en de  $C_{\max}$  van de N-desmethyl-metabooliet ook significant verhoogd met respectievelijk 79% en 200%.

Leverfunctiestoornissen:

Bij vrijwilligers met milde tot matige levercirrose (Child-Pugh- A en B) was de klaring van sildenafil verminderd, wat leidde tot een verhoging van de AUC (84%) en de  $C_{\max}$  (47%) vergeleken met vrijwilligers van dezelfde leeftijd zonder leverfunctiestoornis. De farmacokinetiek van sildenafil bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen is niet onderzocht.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens uit conventionele studies ter bestudering van de farmacologische veiligheid, toxiciteit bij herhaalde doseringen, genotoxiciteit, carcinogeniteit en toxiciteit bij reproductie, brachten geen speciale gevaren voor de mens aan het licht.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Tabletkern: microkristallijne cellulose, calciumwaterstoffosfaat (anhydraat), natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat.

Filmomhulling: hypromellose, titaandioxide (E171), lactose, triacetine, indigokarmijn aluminiumlak (E132).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/aluminiumfolie blisters in doosje van 2, 4, 8 of 12 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ. Verenigd Koninkrijk.

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/98/077/006-008

EU/1/98/077/014

### **9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste vergunning: 14 september 1998

Datum van laatste vernieuwing: 14 september 2003

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

VIAGRA 100 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elk tablet bevat 100 mg sildenafil, als het citraat.

VIAGRA tabletten bevatten ook lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

De 100 mg tabletten zijn blauwe filmomhulde, afgeronde diamantvormige tabletten, gemerkt met aan de ene zijde “PFIZER” en aan de andere “VGR 100”.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van mannen met erectiestoornissen, dit is het onvermogen een erectie te krijgen en te behouden, voldoende voor bevredigende seksuele activiteit.

Voor de werkzaamheid van VIAGRA is seksuele prikkeling noodzakelijk.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Voor oraal gebruik.

#### *Gebruik door volwassenen:*

De aanbevolen dosis is 50 mg, in te nemen naar behoefte ongeveer één uur voorafgaand aan seksuele activiteit. Op grond van de effectiviteit en de tolerantie kan de dosis worden verhoogd tot 100 mg of worden verlaagd naar 25 mg. De maximaal aanbevolen dosis is 100 mg. De maximaal aanbevolen doseringsfrequentie is éénmaal per dag. Wanneer VIAGRA tegelijk met voedsel wordt ingenomen kan, ten opzichte van een nuchtere toestand, het intreden van de werking worden vertraagd (zie hoofdstuk 5.2).

#### *Gebruik door ouderen:*

Een aanpassing van de dosering is bij ouderen niet nodig.

#### *Gebruik bij patiënten met verminderde nierfunctie:*

De aanbevolen doseringen beschreven bij ‘Gebruik door volwassenen’ zijn van toepassing op patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring = 30-80 ml/min).

Daar de klaring van sildenafil verminderd is bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min) dient een dosering van 25 mg te worden overwogen. Gebaseerd op de effectiviteit en de tolerantie, kan de dosis worden verhoogd tot 50 mg en 100 mg.

*Gebruik bij patiënten met verminderde leverfunctie:*

Daar de klaring van sildenafil is verminderd bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zoals cirrose), dient een dosis van 25 mg te worden overwogen. Gebaseerd op de effectiviteit en de tolerantie, kan de dosis worden verhoogd tot 50 mg en 100 mg.

*Gebruik bij kinderen:*

VIAGRA is niet geïndiceerd voor personen beneden 18 jaar. Er is geen relevante indicatie voor het gebruik van VIAGRA bij kinderen.

*Gebruik bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken:*

Met uitzondering van ritonavir, waarvoor gelijktijdige toediening met sildenafil niet wordt aanbevolen (zie hoofdstuk 4.4), dient een startdosis van 25 mg te worden overwogen bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met CYP3A4-remmers (zie hoofdstuk 4.5).

Om de kans op het ontwikkelen van orthostatische hypotensie te minimaliseren dienen patiënten stabiel op alfablokkertherapie te zijn ingesteld voordat wordt begonnen met de sildenafil behandeling. Bovendien dient aanvang van de sildenafilbehandeling met een dosering van 25 mg te worden overwogen (zie hoofdstukken 4.4 en 4.5).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

In overeenstemming met zijn bekende effect op het stikstofmonoxide/cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP) mechanisme (zie hoofdstuk 5.1), heeft sildenafil versterking van het hypotensieve effect van nitraten laten zien. Gelijktijdige toediening van stoffen die stikstofmonoxide afgeven (zoals amylnitriet) of nitraten, ongeacht welke vorm, is daarom gecontraïndiceerd.

Geneesmiddelen voor de behandeling van erectiestoornissen, waaronder sildenafil, dienen niet gebruikt te worden door mannen voor wie seksuele activiteit wordt afgeraden (bijvoorbeeld patiënten met ernstige cardiovasculaire stoornissen zoals instabiele angina of ernstig hartfalen).

VIAGRA is gecontraïndiceerd bij patiënten met visusverlies in één oog als gevolg van een niet-arterieel anterior ischemisch oogzenuwlijden (*non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION), ongeacht of dit voorval gerelateerd was aan eerdere blootstelling aan een PDE5-remmer of niet (zie rubriek 4.4).

De veiligheid van sildenafil is niet onderzocht in de volgende patiëntengroepen en daarom is het gebruik gecontraïndiceerd bij: patiënten met ernstige leverfunctiestoornis, patiënten met hypotensie (bloeddruk < 90/50 mmHg), patiënten die recent een beroerte of een myocardinfarct hebben doorgemaakt en bij patiënten met erfelijke degeneratieve retinale stoornissen, zoals retinitis pigmentosa (een minderheid van deze patiënten heeft een genetische afwijking van retinale fosfodiësterases).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Er dient een anamnese te worden afgenomen en lichamelijk onderzoek te worden uitgevoerd om de diagnose erectiestoornis te bevestigen en om eventuele onderliggende oorzaken vast te stellen, voordat farmacologische behandeling wordt overwogen.

Er is een gering cardiaal risico verbonden aan seksuele activiteit. Daarom dienen artsen te overwegen de cardiovasculaire conditie van patiënten te onderzoeken vóór aanvang van de behandeling van erectiestoornissen. Sildenafil heeft vaatverwijdende eigenschappen, waardoor milde en voorbijgaande verlaging van de bloeddruk kan optreden (zie hoofdstuk 5.1). Voordat sildenafil wordt voorgeschreven, dienen artsen zorgvuldig te overwegen of hun patiënten, met bepaalde onderliggende aandoeningen, niet gewenste gevolgen kunnen ondervinden door dergelijke vaatverwijdende effecten;

vooral in combinatie met seksuele activiteit. Patiënten die gevoeliger zijn voor vaatverwijders zijn onder andere patiënten met linker ventrikel outflow obstructie (zoals aorta stenose, hypertrofe obstructieve cardiomyopathie) of met het zeldzame syndroom van multipel systeem atrofie wat zich uit als ernstig gestoorde autonome controle van de bloeddruk.

VIAGRA versterkt het hypotensieve effect van nitraten (zie hoofdstuk 4.3).

Ernstige cardiovasculaire voorvallen, waaronder myocardinfarct, instabiele angina, plotselinge hartdood, ventriculaire aritmie, cerebrovasculaire hemorragie, transiënte ischemische aanvallen, hypertensie en hypotensie zijn in post-marketing surveillance gemeld in de tijdsspanne waarin VIAGRA gebruikt werd.

De meeste maar niet al deze patiënten vertoonden preëxistente cardiovasculaire risicofactoren. Vele voorvallen traden op tijdens of kort na seksuele activiteit en sommige kort na gebruik van VIAGRA zonder seksuele activiteit. Het is onmogelijk om na te gaan of deze voorvallen rechtstreeks verband houden met deze of andere factoren.

Geneesmiddelen voor de behandeling van erectiestoornissen, waaronder sildenafil, moeten voorzichtig worden toegepast bij patiënten met anatomische deformatie van de penis (zoals angulatie, fibrose van de corpora cavernosa of de ziekte van Peyronie) of bij patiënten met aandoeningen die kunnen predisponeren tot het optreden van priapisme (zoals sikkelcelanemie, multipel myeloom of leukemie).

De veiligheid en werkzaamheid van sildenafil in combinatie met andere behandelingswijzen van erectiestoornissen zijn niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van dergelijke combinaties afgeraden.

Visusstoornissen en voorvallen van *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy* zijn gemeld in relatie met de inname van sildenafil en andere PDE5-remmers. De patiënt dient te worden geadviseerd, om in geval van een plotselinge visusstoornis het gebruik van VIAGRA stop te zetten en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van sildenafil met ritonavir wordt niet aangeraden (zie hoofdstuk 4.5).

Voorzichtigheid is geboden wanneer sildenafil wordt toegediend aan patiënten die een alfablokker gebruiken, aangezien de gelijktijdige toediening tot symptomatische hypotensie kan leiden bij enkele individuen die hier gevoelig voor zijn (zie hoofdstuk 4.5). De kans hierop is het grootst binnen 4 uur na toediening van sildenafil. Om de kans op het ontwikkelen van orthostatische hypotensie te minimaliseren dienen patiënten hemodynamisch stabiel op alfablokkertherapie te zijn ingesteld voordat wordt begonnen met de sildenafilbehandeling. Starten van de sildenafilbehandeling met een dosering van 25 mg dient te worden overwogen (zie hoofdstuk 4.2). Bovendien dienen artsen hun patiënten te adviseren wat ze moeten doen wanneer er symptomen van orthostatische hypotensie ontstaan.

Onderzoek met menselijke bloedplaatjes toont aan dat sildenafil de anticoagulerende werking van natriumnitroprusside *in vitro* versterkt. Er is geen informatie beschikbaar omtrent de veiligheid van sildenafil voor patiënten met bloedingstoornissen of een actief peptisch ulcus. Daarom dient sildenafil alleen te worden toegediend aan deze patiënten na zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's.

De filmomhulling van de VIAGRA-tablet bevat lactose. VIAGRA dient niet te worden toegediend aan mannen met zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose-intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

VIAGRA is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

##### *Invloeden van andere geneesmiddelen op sildenafil*

###### In vitro onderzoek:

Sildenafil wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd via het cytochroom P450 (CYP) iso-enzym 3A4 (hoofdroute) en 2C9 (nevenroute). Om die reden kunnen remmers van deze iso-enzymen de klaring van sildenafil verminderen.

###### In vivo onderzoek:

Populatiefarmacokinetische analyse van de gegevens uit klinische studies gaf aan dat de sildenafilklaring werd verminderd bij een gelijktijdige toediening van CYP3A4-remmers (zoals ketoconazol, erytromycine en cimetidine). Alhoewel er geen toename van ongewenste voorvallen in deze patiënten werd gezien wanneer sildenafil tegelijkertijd met een CYP3A4-remmer werd toegediend, dient een startdosis van 25 mg te worden overwogen.

Gelijktijdige toediening van de HIV-proteaseremmer ritonavir, die een zeer sterke remmer is van P450, bij een steady state (500 mg tweemaal daags) met sildenafil (100 mg, enkele dosis) resulteerde in een 300% (4-voudige) verhoging van de  $C_{max}$  van sildenafil en een 1.000% (11-voudige) verhoging van de AUC van de sildenafil-plasmaspiegels. Na 24 uur waren de plasmaspiegels van sildenafil nog steeds ongeveer 200 ng/ml, vergeleken met ongeveer 5 ng/ml wanneer sildenafil alleen werd toegediend. Dit is in overeenstemming met de uitgesproken effecten van ritonavir op een groot aantal substraten van het cytochroom P450. Sildenafil had geen effect op de farmacokinetiek van ritonavir. Gebaseerd op deze farmacokinetische resultaten wordt gelijktijdige toediening van sildenafil met ritonavir niet aanbevolen (zie hoofdstuk 4.4) en in geen geval mag de maximale dosis van sildenafil 25 mg per 48 uur overschrijden.

Gelijktijdige toediening van de HIV-proteaseremmer saquinavir, een CYP3A4-remmer, bij steady state (1200 mg driemaal daags) met sildenafil (100 mg, enkele dosis) resulteerde in een 140% stijging van de  $C_{max}$  van sildenafil en een 210% stijging van de AUC van sildenafil. Sildenafil had geen effect op de farmacokinetiek van saquinavir (zie hoofdstuk 4.2). Van sterkere CYP3A4-remmers, zoals ketoconazol en itraconazol zou een groter effect verwacht kunnen worden.

Wanneer een enkele 100 mg dosis sildenafil wordt toegediend met erytromycine, een specifieke CYP3A4-remmer, bij steady state (500 mg tweemaal daags, gedurende 5 dagen), werd een stijging van 182% gezien van de systemische sildenafil-blootstelling (AUC). In normale gezonde mannelijke vrijwilligers was er geen bewijs voor een effect van azitromycine (500 mg per dag, gedurende 3 dagen) op de AUC,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , eliminatiesnelheidsconstante of de afgeleide halfwaardetijd van sildenafil of zijn belangrijkste circulerende metaboliet. Cimetidine (800 mg), een cytochroom P450-remmer en een niet-specifieke CYP3A4-remmer, veroorzaakte een stijging van de sildenafil-plasmaconcentraties met 56%, wanneer het gelijktijdig met sildenafil (50 mg) werd toegediend aan gezonde vrijwilligers.

Grapefruit(pompelmoes)sap is een zwakke remmer van het CYP3A4-metabolisme in de darmwand en kan een lichte stijging van de sildenafil-plasmaspiegels veroorzaken.

Een enkelvoudige dosis antacidum (magnesiumhydroxide/aluminiumhydroxide) had geen invloed op de biologische beschikbaarheid van sildenafil.

Alhoewel er niet voor alle geneesmiddelen specifieke interactiestudies zijn uitgevoerd, bleek uit populatiefarmacokinetische analyses geen effect op de farmacokinetiek van sildenafil wanneer gelijktijdig geneesmiddelen werden gegeven uit de groep van CYP2C9-remmers (zoals tolbutamide, warfarine en fenytoïne), van CYP2D6-remmers (zoals selectieve serotonine-heropnameremmers, tricyclische antidepressiva), thiazide- en verwante diuretica, lis- en kaliumsparende diuretica,

angiotensine converterend enzymremmers, calciumblokkers, bèta-adrenoreceptorantagonisten of middelen die het CYP450-metabolisme induceren (zoals rifampicine, barbituraten).

Nicorandil is een hybride van een kaliumkanaalactivator en nitraat. Door de nitraatcomponent kan de stof een ernstige interactie met sildenafil hebben.

#### *Invloeden van sildenafil op andere geneesmiddelen*

##### *In vitro onderzoek:*

Sildenafil is een zwakke remmer van cytochroom P450 in de isovormen 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A4 ( $IC_{50} > 150 \mu M$ ). Gezien de maximale plasmaconcentraties van sildenafil van ongeveer  $1 \mu M$  na inname van de aanbevolen dosis, is het onwaarschijnlijk dat VIAGRA de klaring zal veranderen van substraten voor deze iso-enzymen.

Er zijn geen gegevens over de interactie van sildenafil met niet-specifieke fosfodiësteraseremmers, zoals theofylline of dipyridamol.

##### *In vivo onderzoek:*

In overeenstemming met het effect op het stikstofoxide/cGMP mechanisme (zie hoofdstuk 5.1), gaf sildenafil een potentiëring van de hypotensieve effecten van nitraten. Gelijktijdige toediening van middelen die stikstofoxide afgeven of nitraten, in welke vorm dan ook, is daarom gecontraïndiceerd (zie hoofdstuk 4.3).

Gelijktijdige toediening van sildenafil aan patiënten die alfablokkertherapie krijgen kan mogelijk leiden tot symptomatische hypotensie bij enkele individuen die hier gevoelig voor zijn. De kans hierop is het grootst binnen 4 uur na toediening van sildenafil (zie hoofdstukken 4.2 en 4.4). In drie specifieke geneesmiddelinteractiestudies werden de alfablokker doxazosine (4 mg en 8 mg) en sildenafil (25 mg, 50 mg of 100 mg) gelijktijdig toegediend aan patiënten met benigne prostaathyperplasie (BPH) die stabiel waren ingesteld op doxazosinetherapie. In deze studiepopulaties werden gemiddelde additionele bloeddrukdalingen in liggende positie waargenomen van respectievelijk 7/7 mmHg, 9/5 mmHg and 8/4 mmHg en gemiddelde additionele bloeddrukdalingen in stand van respectievelijk 6/6 mmHg, 11/4 mmHg en 4/5 mmHg. Wanneer sildenafil en doxazosine gelijktijdig werden toegediend aan patiënten die stabiel waren ingesteld op doxazosinetherapie, waren er zelden meldingen van patiënten die symptomatische orthostatische hypotensie hadden ondervonden. Deze meldingen omvatten duizeligheid en een licht gevoel in het hoofd, maar geen syncope.

Er werden geen significante interacties aangetoond wanneer sildenafil (50 mg) gelijktijdig werd toegediend met tolbutamide (250 mg) of warfarine (40 mg), die beide worden gemetaboliseerd door CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) versterkte de toename van de bloedingstijd veroorzaakt door acetylsalicylzuur (150 mg) niet.

Sildenafil (50 mg) versterkte het hypotensieve effect van alcohol bij gezonde vrijwilligers met een gemiddelde maximum alcoholconcentratie in bloed van 80 mg/dl niet.

Samenvoegen van de gegevens betreffende de volgende klassen antihypertensiva: diuretica, bètablokkers, ACE-remmers, angiotensine II antagonisten, antihypertensiva (vasodilatoire en centraal werkende), adrenerge neuronblokkers, calciumantagonisten en alfa-adrenerge receptorblokkers gaf geen verschil in het bijwerkingenprofiel van patiënten die sildenafil toegediend kregen in vergelijking met patiënten behandeld met placebo. In een specifieke interactiestudie werd sildenafil (100 mg) gelijktijdig met amlodipine toegediend aan hypertensiepatiënten. Er werd een additionele systolische bloeddrukdaling waargenomen, in liggende positie, van 8 mmHg. De corresponderende additionele diastolische bloeddrukdaling, gemeten in liggende positie was 7 mmHg. Deze additionele bloeddrukdaling was in dezelfde orde van grootte als die gezien na toediening van alleen sildenafil aan gezonde vrijwilligers (zie hoofdstuk 5.1).

Sildenafil (100 mg) had geen effect op de steady state-farmacokinetiek van de HIV-proteaseremmers saquinavir en ritonavir, welke beide CYP3A4-substraten zijn.

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

VIAGRA is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

Er zijn geen relevante bijwerkingen met betrekking tot de voortplanting gevonden in studies met ratten en konijnen na orale toediening van sildenafil.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Daar duizeligheid en veranderingen van het gezichtsvermogen zijn gerapporteerd in het klinisch onderzoek met sildenafil, dienen patiënten zich bewust te zijn van de manier waarop ze op VIAGRA reageren, voordat zij gaan rijden of machines gaan bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen (incidentie  $\geq 1\%$ ) zijn gedurende placebo gecontroleerd klinisch onderzoek gemeld bij patiënten behandeld met de aanbevolen dosering sildenafil. De bijwerkingen waren licht tot matig van aard en de incidentie en de ernst waren dosisafhankelijk. In studies bij vaste doses kwamen bij een dosis van 100 mg dyspepsie (12%) en veranderingen in het gezichtsvermogen (11%) relatief vaker voor dan bij lagere doses. De vaakst gerapporteerde bijwerkingen zijn hoofdpijn en blozen, zie tabel 1.

Zeer vaak:  $\geq 1/10$

Vaak:  $\geq 1/100$  en  $< 1/10$

Soms:  $\geq 1/1.000$  en  $< 1/100$

Zelden:  $\geq 1/10.000$  en  $< 1/1.000$

Zeer zelden:  $< 1/10.000$

Niet bekend: kan niet geschat worden op basis van de beschikbare gegevens

<b>Systeem/Orgaanklassen volgens MedDRA</b>	<b>Bijwerking</b>	<b>Sildenafil (%) N=3350</b>	<b>Placebo (%) N=2995</b>
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b> <i>Zeer vaak</i>	hoofdpijn	10,8	2,8

<i>Vaak</i>	duizeligheid	2,9	1,0
<b>Oogaandoeningen</b> <i>Vaak</i>	veranderingen in het gezichtsvermogen (toename van de gevoeligheid voor het licht, wazig zien)	2,5	0,4
<i>Vaak</i>	Chromatopsie (mild en voorbijgaand, voornamelijk afwijkingen in het kleurenzien)	1,1	0,03
<b>Hartaandoeningen</b> <i>Vaak</i>	hartkloppingen	1,0	0,2
<b>Bloedvataandoeningen</b> <i>Zeer vaak</i>	blozen	10,9	1,4
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b> <i>Vaak</i>	verstopte neus	2,1	0,3
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b> <i>Vaak</i>	dyspepsie	3,0	0,4

Er waren meldingen van spierpijn wanneer sildenafil werd toegediend in hogere frequenties dan het aanbevolen doseringsschema.

**Gedurende post-marketing surveillance** zijn de volgende ongewenste voorvallen soms of zelden gemeld (Tabel 2):

<b>Tabel 2</b>	
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>	overgevoeligheidsreacties
<b>Oogaandoeningen</b>	oogpijn, rode ogen/bloeddoorlopen ogen
<b>Hartaandoeningen</b>	tachycardie, ventriculaire aritmie, myocardinfarct, instabiele angina, plotselinge hartdood (zie hoofdstuk 4.4)
<b>Bloedvataandoeningen</b>	hypotensie, (zie hoofdstuk 4.4 en 4.5), hypertensie, epistaxis, syncope, cerebrovasculaire hemorragie, transiënte ischemische aanvallen (zie hoofdstuk 4.4)
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	braken

<b>Huid en onderhuidaandoeningen</b>	huiduitslag
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	lang aanhoudende erectie, priapisme

Bijwerkingen die gedurende postmarketing surveillance met een onbekende frequentie werden gemeld bij patiënten die VIAGRA gebruikten, zijn onder andere:

Oogaandoeningen: *Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy* (NAION), retinale bloedvatocclusie, gezichtsvelddefect.

#### 4.9 Overdosering

In onderzoeken bij vrijwilligers met eenmalige doseringen tot 800 mg waren de bijwerkingen vergelijkbaar met die bij lagere doseringen, zij het ernstiger en met een toegenomen incidentie. Doses van 200 mg gaven geen toename van de effectiviteit maar verhoogden de incidentie van bijwerkingen (hoofdpijn, blozen, duizeligheid, dyspepsie, verstopte neus en veranderingen van het gezichtsvermogen).

Bij overdosering moeten de noodzakelijke standaard ondersteunende maatregelen worden getroffen. Nierdialyse zal de klaring van sildenafil waarschijnlijk niet kunnen versnellen, aangezien sildenafil zich sterk bindt aan plasma-eiwitten en niet via de urine wordt geëlimineerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij erectiestoornissen. ATC Code: G04B E03.

Sildenafil is een orale therapie voor erectiestoornissen. In natuurlijke situaties, dat wil zeggen bij seksuele prikkeling, herstelt het een verminderde erectiele functie door de bloedtoevoer naar de penis te verhogen.

Het fysiologische mechanisme dat verantwoordelijk is voor de erectie van de penis, impliceert de stikstofmonoxidevrijzetting (NO) in het corpus cavernosum tijdens seksuele stimulatie. Het stikstofmonoxide activeert vervolgens het enzym guanylaatcyclase, wat resulteert in een verhoogde productie van cyclisch guanosine monofosfaat (cGMP). Deze stof zorgt ervoor dat de gladde spieren in het corpus cavernosum zich ontspannen, waardoor dit zich kan vullen met bloed.

Sildenafil is een krachtige en selectieve remmer van cGMP-specifieke fosfodiësterase van het type 5 (PDE5) in het corpus cavernosum, dat verantwoordelijk is voor de afbraak van cGMP. Sildenafil grijpt perifeer aan bij het verkrijgen van een erectie. Sildenafil heeft geen direct relaxerend effect op geïsoleerd humaan corpus cavernosum-weefsel, maar bevordert het relaxerende effect van NO op dit weefsel aanzienlijk. Wanneer bij seksuele stimulatie de NO/cGMP-route wordt geactiveerd, leidt de remming van PDE5 door sildenafil tot verhoogde cGMP-spiegels in het corpus cavernosum. Seksuele stimulatie is daarom nodig om het farmacologische effect van sildenafil te bewerkstelligen.

*In vitro* onderzoek heeft aangetoond dat sildenafil selectief is voor PDE5, dat betrokken is bij het erectieproces. Het effect op PDE5 is sterker dan op andere bekende fosfodiësterasen. Het is verder 10 keer selectiever voor PDE5 dan voor PDE6, betrokken bij de fototransductie in de retina. Bij maximaal aanbevolen doses is de selectiviteit voor PDE5 80 maal groter dan voor PDE1, en meer dan 700 maal groter dan voor PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 en 11. Sildenafil is met name meer dan 4.000 maal

selectiever voor PDE5 dan voor PDE3, de cAMP-specifieke fosfodiësterase-isovorm die betrokken is bij de regulering van de cardiale contractiliteit.

Twee klinische studies zijn specifiek ontworpen om de periode te bestuderen na dosering, gedurende welke sildenafil een erectie kan veroorzaken in antwoord op seksuele stimulatie. In een penis-plethysmografie (RigiScan) studie met nuchtere patiënten die sildenafil toegediend kregen was de tijd tot aanvang van werking bij patiënten die een erectie kregen met een rigiditeit van 60% (voldoende voor geslachtsgemeenschap) 25 minuten (bereik: 12-37 minuten). In een aparte RigiScan studie was sildenafil nog in staat een erectie te veroorzaken als reactie op seksuele stimulatie tot 4 à 5 uur na de dosistoediening.

Sildenafil veroorzaakt milde en voorbijgaande verlaging van de bloeddruk, in de meerderheid van de gevallen leidt dit niet tot klinische effecten.

De gemiddelde maximale afname in systolische bloeddruk, gemeten in liggende positie, na orale inname van 100 mg sildenafil was 8,4 mmHg. De overeenkomende verandering in diastolische bloeddruk was 5,5 mmHg, gemeten in liggende positie. Deze afname van de bloeddruk is consistent met het vaatverwijdende effect van sildenafil, mogelijk veroorzaakt door toename van cGMP in het gladde spierweefsel. Eenmalige orale doseringen tot 100 mg sildenafil lieten geen klinisch relevante effecten op het ECG zien bij gezonde vrijwilligers.

In een studie naar de hemodynamische effecten van een eenmalige orale toediening van 100 mg sildenafil bij 14 patiënten met ernstige coronaire hartziekten (>70% vernauwing van tenminste één kransslagader) daalde de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk in rust respectievelijk met 7% en 6%, vergeleken met de basislijn. De gemiddelde pulmonale systolische bloeddruk daalde met 9%. Sildenafil had geen effect op het hartminuutvolume en verminderde de bloedstroom door de vernauwde kransslagaders niet.

Bij een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 144 patiënten met erectiestoornissen en een stabiele angina, die hun reguliere anti-angina medicatie (uitgezonderd nitraten) innamen en die werden onderworpen aan fysieke inspanningen totdat een beperkte angina optrad, werden er geen klinisch relevante tijdsverschillen tussen de sildenafil- en de placebogroep opgemeten.

Milde veranderingen van voorbijgaande aard in kleurdiscriminatie (blauw/groen) zijn in sommige gevallen gezien 1 uur na inname van een 100 mg dosis, 2 uur na inname waren deze effecten niet meer meetbaar. Er werd hiervoor gebruik gemaakt van de Farnsworth-Munsell 100 kleurschakerings-test. Het veronderstelde mechanisme voor deze verandering in kleurdiscriminatie is gerelateerd aan de remming van PDE6, wat betrokken is bij de fototransductiecascade van de retina. Sildenafil heeft geen effect op het gezichtsvermogen of contrastgevoeligheid. In een kleinschalige, placebo gecontroleerde studie bij patiënten met vastgestelde maculaire degeneratie op jonge leeftijd (n=9), toonde sildenafil (enkele dosis, 100 mg) geen significante verschillen in de uitgevoerde visuele testen (visuele scherpte, macula onderzoek, kleurdiscriminatie met gesimuleerd verkeerslicht, Humphrey perimeter en fotostress).

Er was geen effect op de motiliteit of de morfologie van het sperma bij gezonde vrijwilligers na een eenmalige orale dosis van 100 mg sildenafil.

#### *Meer informatie over klinisch onderzoek*

In klinisch onderzoek is sildenafil toegediend aan meer dan 3000 patiënten in de leeftijd van 19 tot 87 jaar. De volgende patiëntengroepen waren vertegenwoordigd: ouderen (21%), patiënten met hypertensie (24%), diabetes mellitus (16%), ischemische hartziekte en andere cardiovasculaire aandoeningen (14%), hyperlipidemie (14%), ruggenmergbeschadiging (6%), depressie (5%), transurethrale resectie van de prostaat (5%), radicale prostatectomie (4%). De volgende groepen waren niet goed vertegenwoordigd of uitgesloten van het klinisch onderzoek: patiënten die net een bekkenoperatie hadden ondergaan, patiënten in de fase na radiotherapie, patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen en patiënten met bepaalde cardiovasculaire condities (zie hoofdstuk 4.3).

In studies met vaste doses was het aantal patiënten dat een erectieverbetering tijdens de behandeling meldde 62% (25 mg), 74% (50 mg) en 82% (100 mg), vergeleken met 25% in de placebogroep. In gecontroleerd klinisch onderzoek was de incidentie van stopzetting van de behandeling met sildenafil laag en vergelijkbaar met placebo.

Over alle studies genomen, was het percentage patiënten dat met sildenafil werd behandeld en verbetering meldde: bij psychogene erectiestoornissen (84%), bij gemengde erectiestoornissen (77%), bij organische erectiestoornissen (68%), bij ouderen (67%), bij diabetes mellitus (59%), bij ischemische hartziekten (69%), bij hypertensie (68%), bij transurethrale resectie van de prostaat (61%), bij radicale prostatectomie (43%), bij ruggenmergbeschadiging (83%), bij depressie (75%). De veiligheid en effectiviteit van sildenafil bleven gehandhaafd gedurende het lange-termijnonderzoek.

## 5.2 Farmacokinetische gegevens

### *Absorptie:*

Sildenafil wordt snel geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties worden bereikt binnen 30 tot 120 minuten (mediaan: 60 minuten) na orale toediening in een nuchtere toestand. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid na orale toediening is 41% (bereik: 25-63%). Na orale inname van sildenafil, binnen de aanbevolen doses (25-100 mg), nemen de AUC en de  $C_{max}$  proportioneel toe met de doses.

Wanneer sildenafil wordt ingenomen tijdens een maaltijd, vermindert de absorptiesnelheid met een gemiddelde vertraging van de  $t_{max}$  met 60 minuten en een gemiddelde verlaging van de  $C_{max}$  met 29%.

### *Verdeling:*

Het gemiddelde distributievolume tijdens steady-state ( $V_{ss}$ ) van sildenafil bedraagt 105 l, hetgeen de verdeling over de weefsels aangeeft. Na een enkele orale toediening van 100 mg is de gemiddelde maximale totale plasmaconcentratie van sildenafil ongeveer 440 ng/ml (variatiecoëfficiënt 40%). Daar sildenafil (en zijn belangrijkste circulerende N-desmethyl-metaboliet) voor 96% plasma-eiwitgebonden is, resulteert dit in een gemiddelde maximale vrije sildenafil plasmaconcentratie van 18 ng/ml (38 nM). De eiwitbinding is onafhankelijk van de totale concentraties van het geneesmiddel.

Bij gezonde vrijwilligers die sildenafil (100 mg, enkele doses) kregen toegediend, is 90 minuten na toediening minder dan 0,0002% (gemiddeld 188 ng) van de toegediende dosis aangetroffen in het ejaculaat.

### *Metabolisme:*

Sildenafil wordt voornamelijk gemetaboliseerd door de hepatische microsomale iso-enzymen CYP3A4 (hoofdroute) en CYP2C9 (nevenroute). De belangrijkste circulerende metaboliet ontstaat door N-demethylering van sildenafil. Het fosfodiësterase-selectiviteitsprofiel van deze metaboliet is vergelijkbaar met dat van sildenafil en het heeft in vergelijking met de moederstof een *in vitro* werkzaamheid voor PDE5 van ongeveer 50%. De plasmaconcentraties van deze metaboliet zijn ongeveer 40% van de plasma-sildenafilconcentraties. De N-desmethyl-metaboliet wordt verder gemetaboliseerd, met een eliminatiehalfwaardetijd van circa 4 uur.

### *Eliminatie:*

De totale lichaamsklaring van sildenafil is 41 l/u, met een eliminatiehalfwaardetijd van 3-5 uur. Na orale of intraveneuze toediening wordt sildenafil voor het grootste deel als metaboliet in de faeces uitgescheiden (ongeveer 80% van de oraal toegediende dosis) en in mindere mate via de urine (ongeveer 13% van de oraal toegediende dosis).

## *Farmacokinetiek bij speciale patiëntencategorieën*

### Ouderen:

Bij gezonde oudere vrijwilligers (65 jaar en ouder) was sprake van een verminderde klaring van sildenafil, resulterend in ongeveer 90% hogere plasmaconcentraties van sildenafil en de actieve N-desmethyl-metaboliet vergeleken met de concentraties die bij gezonde jongere vrijwilligers (18-45 jaar) werden aangetroffen. Daar leeftijdsverschillen zich uiten in verschillen in plasma-eiwitbinding, neemt de plasmaconcentratie van vrij sildenafil met ongeveer 40% toe.

### Nierfunctiestoornissen:

Bij vrijwilligers met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring = 30-80 ml/min) veranderde de farmacokinetiek van sildenafil, na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 50 mg niet. De gemiddelde AUC en  $C_{\max}$  van de N-desmethyl-metaboliet nam toe met respectievelijk 126% en 73%, vergeleken met in leeftijd vergelijkbare vrijwilligers zonder nierfunctiestoornissen. Door grote inter-individuele variabiliteit zijn deze verschillen echter niet statistisch significant. Bij vrijwilligers met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min) verminderde de klaring van sildenafil, wat leidde tot een gemiddelde verhoging van de AUC (100%) en de  $C_{\max}$  (88%) vergeleken met vrijwilligers van dezelfde leeftijd zonder nierfunctiestoornis. Bovendien zijn de AUC en de  $C_{\max}$  van de N-desmethyl-metaboliet ook significant verhoogd met respectievelijk 79% en 200%.

### Leverfunctiestoornissen:

Bij vrijwilligers met milde tot matige levercirrose (Child-Pugh- A en B) was de klaring van sildenafil verminderd, wat leidde tot een verhoging van de AUC (84%) en de  $C_{\max}$  (47%) vergeleken met vrijwilligers van dezelfde leeftijd zonder leverfunctiestoornis. De farmacokinetiek van sildenafil bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen is niet onderzocht.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens uit conventionele studies ter bestudering van de farmacologische veiligheid, toxiciteit bij herhaalde doseringen, genotoxiciteit, carcinogeniteit en toxiciteit bij reproductie, brachten geen speciale gevaren voor de mens aan het licht.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Tabletkern: microkristallijne cellulose, calciumwaterstoffosfaat (anhydraat), natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat.

Filmomhulling: hypromellose, titaandioxide (E171), lactose, triacetine, indigokarmijn aluminiumlak (E132).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/aluminiumfolie blisters in doosje van 2, 4, 8 of 12 tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ. Verenigd Koninkrijk.

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/98/077/010-012

EU/1/98/077/015

### **9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste vergunning: 14 september 1998

Datum van laatste vernieuwing: 14 september 2003

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

## **BIJLAGE II**

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE  
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR  
VRIJGIFTE**
  
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE  
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING  
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer PGM  
Zone Industrielle,  
29 route des Industries  
37530 Pocé-sur-Cisse  
Frankrijk

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE  
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE  
LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN  
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**BUITENVERPAKKING/KARTON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

VIAGRA 25 mg filmomhulde tabletten  
Sildenafil

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

25 mg sildenafil (als citraat)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

2 filmomhulde tabletten  
4 filmomhulde tabletten  
8 filmomhulde tabletten  
12 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik  
Voor gebruik de bijsluiter lezen

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Veiligheidsverzegeling  
Niet gebruiken indien deze verpakking reeds geopend is

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Registratiehouder:  
Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Verenigd Koninkrijk

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/98/077/013 (2 filmomhulde tabletten)  
EU/1/98/077/002 (4 filmomhulde tabletten)  
EU/1/98/077/003 (8 filmomhulde tabletten)  
EU/1/98/077/004 (12 filmomhulde tabletten)

**13. PARTIJNUMMER**

Charge:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE OVER BRAILLE**

VIAGRA 25 mg

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**BUITENVERPAKKING/KARTON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

VIAGRA 50 mg filmomhulde tabletten  
Sildenafil

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

50 mg sildenafil (als citraat)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

2 filmomhulde tabletten  
4 filmomhulde tabletten  
8 filmomhulde tabletten  
12 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik  
Voor gebruik de bijsluiter lezen

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en t zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Veiligheidsverzegeling  
Niet gebruiken indien deze verpakking reeds geopend is

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Registratiehouder:  
Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Verenigd Koninkrijk

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/98/077/014 (2 filmomhulde tabletten)  
EU/1/98/077/006 (4 filmomhulde tabletten)  
EU/1/98/077/007 (8 filmomhulde tabletten)  
EU/1/98/077/008 (12 filmomhulde tabletten)

**13. PARTIJNUMMER**

Charge:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE OVER BRAILLE**

VIAGRA 50 mg

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**BUITENVERPAKKING/KARTON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

VIAGRA 100 mg filmomhulde tabletten  
Sildenafil

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

100 mg sildenafil (als citraat)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

2 filmomhulde tabletten  
4 filmomhulde tabletten  
8 filmomhulde tabletten  
12 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor oraal gebruik  
Voor gebruik de bijsluiter lezen

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Veiligheidsverzegeling  
Niet gebruiken indien deze verpakking reeds geopend is

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Registratiehouder:  
Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Verenigd Koninkrijk

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/98/077/015 (2 filmomhulde tabletten)  
EU/1/98/077/010 (4 filmomhulde tabletten)  
EU/1/98/077/011 (8 filmomhulde tabletten)  
EU/1/98/077/012 (12 filmomhulde tabletten)

**13. PARTIJNUMMER**

Charge:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE OVER BRAILLE**

VIAGRA 100 mg

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**PRIMAIRE VERPAKKING/BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

VIAGRA 25 mg filmomhulde tabletten  
Sildenafil

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. PARTIJNUMMER**

Charge:

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**PRIMAIRE VERPAKKING/BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

VIAGRA 50 mg filmomhulde tabletten  
Sildenafil

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. PARTIJNUMMER**

Charge:

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**PRIMAIRE VERPAKKING/BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

VIAGRA 100 mg filmomhulde tabletten  
Sildenafil

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. PARTIJNUMMER**

Charge:

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

### VIAGRA 25 mg filmomhulde tabletten Sildenafilcitraat

**Lees de hele bijsluiter aandachtig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.**

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker

#### **In deze bijsluiter:**

1. Wat is VIAGRA en waarvoor wordt het gebruikt?
2. Wat u moet weten voordat u VIAGRA inneemt
3. Hoe wordt VIAGRA ingenomen?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u VIAGRA?
6. Aanvullende informatie

#### **1. WAT IS VIAGRA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT?**

VIAGRA behoort tot de groep medicijnen onder de naam "fosfodiësterase-type 5-remmers". Het middel ontspant de bloedvaten in de penis, waardoor er bloed in de penis kan stromen tijdens seksuele opwinding. U zult met VIAGRA alleen een erectie krijgen wanneer u seksueel geprikkeld wordt. U dient VIAGRA niet te gebruiken als u geen erectiestoornissen heeft. VIAGRA dient niet door vrouwen te worden gebruikt.

VIAGRA wordt gebruikt voor de behandeling van mannen met erectiestoornissen, soms ook wel impotentie genoemd. Dat is wanneer een man onvoldoende een erectie kan krijgen of in stand kan houden voor seksuele activiteit.

#### **2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U VIAGRA INNEEMT**

##### **Neem VIAGRA niet in**

- als u geneesmiddelen gebruikt die nitraten bevatten of stikstofmonoxide afgeven, zoals amylnitriet ("poppers"). Deze geneesmiddelen worden vaak ter verlichting van angina pectoris (of "pijn op de borst") gegeven. VIAGRA kan een belangrijke toename van de effecten van deze geneesmiddelen veroorzaken. Vertel uw arts dat u deze geneesmiddelen gebruikt. Wanneer u dit niet zeker weet, vraag het dan aan uw arts of apotheker.
- als u allergisch (overgevoelig) bent voor sildenafil of voor één van de andere bestanddelen van VIAGRA.
- als u een ernstig hartprobleem of leverprobleem heeft.
- als u recent een beroerte of een hartaanval heeft gehad of wanneer u een lage bloeddruk heeft.

- als u een bepaalde, zeldzame erfelijke oogafwijking heeft (zoals retinitis pigmentosa).
- als u ooit verlies van het gezichtsvermogen heeft gehad vanwege *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy* (NAION)

### **Wees extra voorzichtig met VIAGRA**

Vertel uw arts

- als u sikkelcelanemie (een afwijking van de rode bloedcellen), leukemie (bloedcelkanker), multipel myeloom (beenmergkanker) of een ziekte of misvorming van uw penis heeft. Bij deze aandoeningen dient men extra voorzichtig te zijn wanneer men geneesmiddelen tegen erectiestoornissen neemt.
- als u hartproblemen heeft. Uw arts dient in dit geval zorgvuldig te controleren of uw hart de extra belasting van seksuele activiteit aankan.
- als u een maagzweer heeft, of een bloedingstoornis (zoals hemofilie).
- als u plotseling een vermindering of verlies van het gezichtsvermogen ervaart, stop dan met de inname van VIAGRA en neem direct contact op met uw arts.

U dient VIAGRA niet te gebruiken in combinatie met andere behandelingen tegen erectiestoornissen.

#### *Speciale voorzorgen voor kinderen*

VIAGRA mag niet worden gebruikt door kinderen jonger dan 18 jaar.

#### *Speciale voorzorgen voor patiënten met nier- of leverproblemen*

U dient uw arts te vertellen of u nier- of leverproblemen heeft. Uw arts kan besluiten om u een lagere dosis voor te schrijven.

### **Gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen**

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

VIAGRA tabletten kunnen de werking van bepaalde geneesmiddelen beïnvloeden, in het bijzonder geneesmiddelen die worden gebruikt tegen "pijn op de borst". Bij een medisch noodgeval dient u degene die u behandelt te vertellen dat u VIAGRA gebruikt heeft. Gebruik VIAGRA niet in combinatie met andere geneesmiddelen, tenzij uw arts heeft aangegeven dat dit kan.

VIAGRA kan een belangrijke toename veroorzaken van de werking van geneesmiddelen zoals nitraten en stoffen die stikstofmonoxide afgeven, zoals amylnitriet ("poppers"). Deze worden vaak gebruikt ter verlichting van angina pectoris (of "pijn op de borst"). U mag GEEN VIAGRA nemen als u deze geneesmiddelen gebruikt.

Wanneer u proteaseremmers gebruikt, zoals voor de behandeling van HIV, kan uw dokter u laten beginnen met de laagste dosis VIAGRA (25 mg).

Sommige patiënten die alfablokkertherapie krijgen voor de behandeling van hoge bloeddruk of prostaatproblemen kunnen mogelijk duizelig of licht in het hoofd worden bij het gaan staan. Dit zijn symptomen van orthostatische hypotensie hetgeen lage bloeddruk bij snel rechtop gaan zitten of gaan staan betekent. Bepaalde patiënten hebben deze symptomen ondervonden bij gelijktijdig gebruik van VIAGRA met alfablokkers. De kans hierop is het grootst binnen 4 uur na inname van VIAGRA. Om de waarschijnlijkheid dat deze symptomen zich voordoen te verkleinen, dient uw dagelijkse dosis alfablokker constant te zijn voordat u met het gebruik van VIAGRA begint. Mogelijk zal uw arts u een startdosering van 25 mg VIAGRA voorschrijven.

**Gebruik van VIAGRA met voedsel en drank**

Wanneer VIAGRA met voedsel wordt ingenomen, kan het iets langer duren voordat VIAGRA gaat werken.

**Zwangerschap en borstvoeding**

VIAGRA is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

VIAGRA kan duizeligheid veroorzaken en kan uw gezichtsvermogen beïnvloeden. U dient zich ervan bewust te zijn hoe u op VIAGRA reageert voordat u gaat rijden of een machine gaat gebruiken.

**Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van VIAGRA**

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers, zoals lactose, niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u VIAGRA inneemt.

**3. HOE WORDT VIAGRA INGENOMEN?**

Volg bij inname van VIAGRA nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker. De gebruikelijke dosering is 50 mg.

U neemt VIAGRA ongeveer één uur voorafgaande aan seksuele activiteit. Slik het tablet in zijn geheel door met wat water.

Als u de indruk heeft dat de werking van VIAGRA te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

VIAGRA helpt u alleen een erectie te krijgen wanneer u seksueel opgewonden wordt. De tijd totdat VIAGRA gaat werken verschilt per persoon, maar gewoonlijk duurt dit een half uur tot een uur. Het kan langer duren voordat VIAGRA begint te werken wanneer u een zware maaltijd heeft genuttigd.

Het drinken van alcohol kan tijdelijk de mogelijkheid om een erectie te krijgen verminderen. Voor een maximaal effect van dit geneesmiddel, wordt u geadviseerd om geen grote hoeveelheden alcohol te drinken voordat u VIAGRA inneemt.

Wanneer VIAGRA u niet helpt om een erectie te krijgen of als de erectie niet lang genoeg aanhoudt om de geslachtsgemeenschap te voltooien, dient u dit aan uw arts te vertellen.

*Neem VIAGRA niet meer dan éénmaal per dag.*

**Wat u moet doen als u meer van VIAGRA heeft ingenomen dan u zou mogen:**

Doseringen boven 100 mg geven geen toename van de werking. Het aantal bijwerkingen neemt echter wel toe en ze kunnen ook ernstiger zijn.

*U dient niet meer tabletten in te nemen dan uw arts u heeft gezegd.*

Neem contact op met uw arts als u meer tabletten heeft ingenomen dan voorgeschreven.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, vraag dan uw arts of apotheker.

#### **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals alle geneesmiddelen kan VIAGRA bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt. Deze zijn meestal licht tot matig ernstig.

In gecontroleerde klinische studies waren de meest voorkomende bijwerkingen hoofdpijn of blozen en minder frequent een ontregelde spijsvertering, duizeligheid, een verstopte neus, bonkende hartslag of effecten op het gezichtsvermogen (waaronder afwijkingen in het kleurenzien, verhoogde gevoeligheid voor licht of onscherp zien).

Sinds zijn introductie op de markt, zijn de volgende bijwerkingen gemeld bij mannen die VIAGRA gebruiken: braken, allergische reacties, huiduitslag, bloeddorpen ogen, oogpijn, snelle hartslag of bloedneus. Gedeeltelijk(e), plotseling(e), tijdelijk(e) of blijvend(e) vermindering of verlies van het gezichtsvermogen in één of beide ogen zijn gemeld. Langdurige en soms pijnlijke erecties na gebruik van VIAGRA zijn gemeld. Als u een dergelijke erectie heeft, die langer dan 4 uur duurt, raadpleeg dan onmiddellijk uw dokter.

Ook de volgende bijwerkingen zijn gemeld: hoge bloeddruk, lage bloeddruk, flauwvallen, beroerte, onregelmatige hartslag, pijn op de borst, plotselinge dood, hartaanval of tijdelijk verminderde bloedtoevoer naar delen van de hersenen. De meeste van deze mannen, maar niet alle, hadden reeds eerder hartproblemen, voordat ze dit geneesmiddel innamen. Het is onmogelijk na te gaan of er een rechtstreeks verband bestond tussen deze voorvallen en het gebruik van VIAGRA.

Wanneer u pijn op de borst heeft tijdens of na seksuele activiteit mag u geen nitraten gebruiken, maar dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts.

Spierpijn kan voorkomen als VIAGRA vaker dan eens per dag wordt gebruikt.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

#### **5. HOE BEWAART U VIAGRA?**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Gebruik VIAGRA niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval.

Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

#### **6. AANVULLENDE INFORMATIE**

##### **Wat bevat VIAGRA**

- De werkzame stof is sildenafil. Iedere tablet bevat 25 mg sildenafil (als het citraat).
- De andere bestanddelen zijn:
  - Tabletkern: microkristallijne cellulose, watervrij calciumwaterstoffosfaat, natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat.

- Filmomhulling: hypromellose, titaandioxide (E171), lactose, triacetine, indigokarmijn aluminiumlak (E132).

### **Hoe ziet VIAGRA er uit en de inhoud van de verpakking**

VIAGRA filmomhulde tabletten zijn blauw en hebben een afgeronde diamantvorm. Ze zijn aan de ene zijde met "PFIZER" gemerkt en aan de andere met "VGR 25". De tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 2, 4, 8 of 12 tabletten. Sommige verpakkingen zijn mogelijk in uw land niet beschikbaar.

### **Registratiehouder en fabrikant**

De registratiehouder van VIAGRA is Pfizer Limited, Sandwich, Kent, CT13 9 NJ, Verenigd Koninkrijk.

De fabrikant van VIAGRA is Pfizer PGM, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrijk.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

#### **België /Belgique / Belgien**

Pfizer S.A./ N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **България**

Pfizer HCP Corporation

Тел.: +359 2 970 4333

#### **Magyarország**

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

#### **Česká republika**

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel: + 356 21 22 01 74

#### **Danmark**

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

#### **Nederland**

Pfizer bv

**Tel: +31 (0)10 406 42 00**

#### **Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)721 6101 9000

#### **Norge**

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

#### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal

Tel: +372 6 405 328

#### **Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

#### **Ελλάδα**

Pfizer Hellas A.E.

Τηλ: +30 210 6785800

#### **Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

#### **España**

Pfizer S.A.

Tel: +34 91 490 99 00

#### **Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

**France**

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +353 1800 633 363

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

**Italia**

Pfizer Italia S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

GEO. PAVLIDES &amp; ARAOUZOS LTD,

Τηλ: +35722818087

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 70 35 775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

**România**

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0)21 3180808

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386/1/52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-5941 8500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

**Sverige**

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1737 331111

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

### VIAGRA 50 mg filmomhulde tabletten Sildenafilcitraat

**Lees de hele bijsluiter aandachtig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.**

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker

#### **In deze bijsluiter:**

1. Wat is VIAGRA en waarvoor wordt het gebruikt?
2. Wat u moet weten voordat u VIAGRA inneemt
3. Hoe wordt VIAGRA ingenomen?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u VIAGRA?
6. Aanvullende informatie

#### **1. WAT IS VIAGRA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT?**

VIAGRA behoort tot de groep medicijnen onder de naam "fosfodiësterase-type 5-remmers". Het middel ontspant de bloedvaten in de penis, waardoor er bloed in de penis kan stromen tijdens seksuele opwinding. U zult met VIAGRA alleen een erectie krijgen wanneer u seksueel geprikkeld wordt. U dient VIAGRA niet te gebruiken als u geen erectiestoornissen heeft. VIAGRA dient niet door vrouwen te worden gebruikt.

VIAGRA wordt gebruikt voor de behandeling van mannen met erectiestoornissen, soms ook wel impotentie genoemd. Dat is wanneer een man onvoldoende een erectie kan krijgen of in stand kan houden voor seksuele activiteit.

#### **2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U VIAGRA INNEEMT**

##### **Neem VIAGRA niet in**

- als u geneesmiddelen gebruikt die nitraten bevatten of stikstofmonoxide afgeven, zoals amylnitriet ("poppers"). Deze geneesmiddelen worden vaak ter verlichting van angina pectoris (of "pijn op de borst") gegeven. VIAGRA kan een belangrijke toename van de effecten van deze geneesmiddelen veroorzaken. Vertel uw arts dat u deze geneesmiddelen gebruikt. Wanneer u dit niet zeker weet, vraag het dan aan uw arts of apotheker.
- als u allergisch (overgevoelig) bent voor sildenafil of voor één van de andere bestanddelen van VIAGRA.
- als u een ernstig hartprobleem of leverprobleem heeft.
- als u recent een beroerte of een hartaanval heeft gehad of wanneer u een lage bloeddruk heeft.

- als u een bepaalde, zeldzame erfelijke oogafwijking heeft (zoals retinitis pigmentosa).
- als u ooit verlies van het gezichtsvermogen heeft gehad vanwege *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy* (NAION)

### **Wees extra voorzichtig met VIAGRA**

Vertel uw arts

- als u sikkelcelanemie (een afwijking van de rode bloedcellen), leukemie (bloedcelkanker), multipel myeloom (beenmergkanker) of een ziekte of misvorming van uw penis heeft. Bij deze aandoeningen dient men extra voorzichtig te zijn wanneer men geneesmiddelen tegen erectiestoornissen neemt.
- als u hartproblemen heeft. Uw arts dient in dit geval zorgvuldig te controleren of uw hart de extra belasting van seksuele activiteit aankan.
- als u een maagzweer heeft, of een bloedingstoornis (zoals hemofilie).
- als u plotseling een vermindering of verlies van het gezichtsvermogen ervaart, stop dan met de inname van VIAGRA en neem direct contact op met uw arts.

U dient VIAGRA niet te gebruiken in combinatie met andere behandelingen tegen erectiestoornissen.

#### *Speciale voorzorgen voor kinderen*

VIAGRA mag niet worden gebruikt door kinderen jonger dan 18 jaar.

#### *Speciale voorzorgen voor patiënten met nier- of leverproblemen*

U dient uw arts te vertellen of u nier- of leverproblemen heeft. Uw arts kan besluiten om u een lagere dosis voor te schrijven.

### **Gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen**

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen. .

VIAGRA tabletten kunnen de werking van bepaalde geneesmiddelen beïnvloeden, in het bijzonder geneesmiddelen die worden gebruikt tegen "pijn op de borst". Bij een medisch noodgeval dient u degene die u behandelt te vertellen dat u VIAGRA gebruikt heeft. Gebruik VIAGRA niet in combinatie met andere geneesmiddelen, tenzij uw arts heeft aangegeven dat dit kan.

VIAGRA kan een belangrijke toename veroorzaken van de werking van geneesmiddelen zoals nitraten en stoffen die stikstofmonoxide afgeven, zoals amylnitriet ("poppers"). Deze worden vaak gebruikt ter verlichting van angina pectoris (of "pijn op de borst"). U mag GEEN VIAGRA nemen als u deze geneesmiddelen gebruikt.

Wanneer u proteaseremmers gebruikt, zoals voor de behandeling van HIV, kan uw dokter u laten beginnen met de laagste dosis VIAGRA (25 mg).

Sommige patiënten die alfablokkertherapie krijgen voor de behandeling van hoge bloeddruk of prostaatproblemen kunnen mogelijk duizelig of licht in het hoofd worden bij het gaan staan. Dit zijn symptomen van orthostatische hypotensie hetgeen lage bloeddruk bij snel rechtop gaan zitten of gaan staan betekent. Bepaalde patiënten hebben deze symptomen ondervonden bij gelijktijdig gebruik van VIAGRA met alfablokkers. De kans hierop is het grootst binnen 4 uur na inname van VIAGRA. Om de waarschijnlijkheid dat deze symptomen zich voordoen te verkleinen, dient uw dagelijkse dosis alfablokker constant te zijn voordat u met het gebruik van VIAGRA begint. Mogelijk zal uw arts u een startdosering van 25 mg VIAGRA voorschrijven.

### **Gebruik van VIAGRA met voedsel en drank**

Wanneer VIAGRA met voedsel wordt ingenomen, kan het iets langer duren voordat VIAGRA gaat werken.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

VIAGRA is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

VIAGRA kan duizeligheid veroorzaken en kan uw gezichtsvermogen beïnvloeden. U dient zich ervan bewust te zijn hoe u op VIAGRA reageert voordat u gaat rijden of een machine gaat gebruiken.

### **Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van VIAGRA**

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers, zoals lactose, niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u VIAGRA inneemt.

## **3. HOE WORDT VIAGRA INGENOMEN?**

Volg bij inname van VIAGRA nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker. De gebruikelijke dosering is 50 mg.

U neemt VIAGRA ongeveer één uur voorafgaande aan seksuele activiteit. Slik het tablet in zijn geheel door met wat water.

Als u de indruk heeft dat de werking van VIAGRA te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

VIAGRA helpt u alleen een erectie te krijgen wanneer u seksueel opgewonden wordt. De tijd totdat VIAGRA gaat werken verschilt per persoon, maar gewoonlijk duurt dit een half uur tot een uur. Het kan langer duren voordat VIAGRA begint te werken wanneer u een zware maaltijd heeft genuttigd.

Het drinken van alcohol kan tijdelijk de mogelijkheid om een erectie te krijgen verminderen. Voor een maximaal effect van dit geneesmiddel, wordt u geadviseerd om geen grote hoeveelheden alcohol te drinken voordat u VIAGRA inneemt.

Wanneer VIAGRA u niet helpt om een erectie te krijgen of als de erectie niet lang genoeg aanhoudt om de geslachtsgemeenschap te voltooien, dient u dit aan uw arts te vertellen.

*Neem VIAGRA niet meer dan éénmaal per dag.*

### **Wat u moet doen als u meer van VIAGRA heeft ingenomen dan u zou mogen:**

Doseringen boven 100 mg geven geen toename van de werking. Het aantal bijwerkingen neemt echter wel toe en ze kunnen ook ernstiger zijn.

*U dient niet meer tabletten in te nemen dan uw arts u heeft gezegd.*

Neem contact op met uw arts als u meer tabletten heeft ingenomen dan voorgeschreven.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, vraag dan uw arts of apotheker.

#### **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals alle geneesmiddelen kan VIAGRA bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt. Deze zijn meestal licht tot matig ernstig.

In gecontroleerde klinische studies waren de meest voorkomende bijwerkingen hoofdpijn of blozen en minder frequent een ontregelde spijsvertering, duizeligheid, een verstopte neus, bonkende hartslag of effecten op het gezichtsvermogen (waaronder afwijkingen in het kleurenzien, verhoogde gevoeligheid voor licht of onscherp zien).

Sinds zijn introductie op de markt, zijn de volgende bijwerkingen gemeld bij mannen die VIAGRA gebruiken: braken, allergische reacties, huiduitslag, bloeddorpen ogen, oogpijn, snelle hartslag of bloedneus. Gedeeltelijk(e), plotseling(e), tijdelijk(e) of blijvend(e) vermindering of verlies van het gezichtsvermogen in één of beide ogen zijn gemeld. Langdurige en soms pijnlijke erecties na gebruik van VIAGRA zijn gemeld. Als u een dergelijke erectie heeft, die langer dan 4 uur duurt, raadpleeg dan onmiddellijk uw dokter.

Ook de volgende bijwerkingen zijn gemeld: hoge bloeddruk, lage bloeddruk, flauwvallen, beroerte, onregelmatige hartslag, pijn op de borst, plotselinge dood, hartaanval of tijdelijk verminderde bloedtoevoer naar delen van de hersenen. De meeste van deze mannen, maar niet alle, hadden reeds eerder hartproblemen, voordat ze dit geneesmiddel innamen. Het is onmogelijk na te gaan of er een rechtstreeks verband bestond tussen deze voorvallen en het gebruik van VIAGRA.

Wanneer u pijn op de borst heeft tijdens of na seksuele activiteit mag u geen nitraten gebruiken, maar dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts.

Spierpijn kan voorkomen als VIAGRA vaker dan eens per dag wordt gebruikt.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

#### **5. HOE BEWAART U VIAGRA?**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Gebruik VIAGRA niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

#### **6. AANVULLENDE INFORMATIE**

##### **Wat bevat VIAGRA**

- De werkzame stof is sildenafil. Iedere tablet bevat 50 mg sildenafil (als het citraat).
- De andere bestanddelen zijn:
  - Tabletkern: microkristallijne cellulose, watervrij calciumwaterstoffosfaat, natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat.

- Filmomhulling: hypromellose, titaandioxide (E171), lactose, triacetine, indigokarmijn aluminiumlak (E132).

### **Hoe ziet VIAGRA er uit en de inhoud van de verpakking**

VIAGRA filmomhulde tabletten zijn blauw en hebben een afgeronde diamantvorm. Ze zijn aan de ene zijde met “PFIZER” gemerkt en aan de andere met “VGR 50”. De tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 2, 4, 8 of 12 tabletten. Sommige verpakkingen zijn mogelijk in uw land niet beschikbaar.

### **Registratiehouder en fabrikant**

De registratiehouder van VIAGRA is Pfizer Limited, Sandwich, Kent, CT13 9 NJ, Verenigd Koninkrijk.

De fabrikant van VIAGRA is Pfizer PGM, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrijk.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

#### **België /Belgique / Belgien**

Pfizer S.A./ N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **България**

Pfizer HCP Corporation

Тел.: +359 2 970 4333

#### **Magyarország**

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

#### **Česká republika**

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel: + 356 21 22 01 74

#### **Danmark**

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

#### **Nederland**

Pfizer bv

**Tel: +31 (0)10 406 42 00**

#### **Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)721 6101 9000

#### **Norge**

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

#### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal

Tel: +372 6 405 328

#### **Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

#### **Ελλάδα**

Pfizer Hellas A.E.

Τηλ: +30 210 6785800

#### **Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

#### **España**

Pfizer S.A.

Tel: +34 91 490 99 00

#### **Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

**France**

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +353 1800 633 363

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

**Italia**

Pfizer Italia S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

GEO. PAVLIDES &amp; ARAOUZOS LTD,

Τηλ: +35722818087

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 70 35 775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

**România**

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0)21 3180808

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386/1/52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-5941 8500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

**Sverige**

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1737 331111

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

## **BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER**

### **VIAGRA 100 mg filmomhulde tabletten** Sildenafilcitraat

**Lees de hele bijsluiter aandachtig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.**

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker

#### **In deze bijsluiter:**

1. Wat is VIAGRA en waarvoor wordt het gebruikt?
2. Wat u moet weten voordat u VIAGRA inneemt
3. Hoe wordt VIAGRA ingenomen?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u VIAGRA?
6. Aanvullende informatie

#### **1. WAT IS VIAGRA EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT?**

VIAGRA behoort tot de groep medicijnen onder de naam "fosfodiësterase-type 5-remmers". Het middel ontspant de bloedvaten in de penis, waardoor er bloed in de penis kan stromen tijdens seksuele opwinding. U zult met VIAGRA alleen een erectie krijgen wanneer u seksueel geprikkeld wordt. U dient VIAGRA niet te gebruiken als u geen erectiestoornissen heeft. VIAGRA dient niet door vrouwen te worden gebruikt.

VIAGRA wordt gebruikt voor de behandeling van mannen met erectiestoornissen, soms ook wel impotentie genoemd. Dat is wanneer een man onvoldoende een erectie kan krijgen of in stand kan houden voor seksuele activiteit.

#### **2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U VIAGRA INNEEMT**

##### **Neem VIAGRA niet in**

- als u geneesmiddelen gebruikt die nitraten bevatten of stikstofmonoxide afgeven, zoals amylnitriet ("poppers"). Deze geneesmiddelen worden vaak ter verlichting van angina pectoris (of "pijn op de borst") gegeven. VIAGRA kan een belangrijke toename van de effecten van deze geneesmiddelen veroorzaken. Vertel uw arts dat u deze geneesmiddelen gebruikt. Wanneer u dit niet zeker weet, vraag het dan aan uw arts of apotheker.
- als u allergisch (overgevoelig) bent voor sildenafil of voor één van de andere bestanddelen van VIAGRA.
- als u een ernstig hartprobleem of leverprobleem heeft.
- als u recent een beroerte of een hartaanval heeft gehad of wanneer u een lage bloeddruk heeft.

- als u een bepaalde, zeldzame erfelijke oogafwijking heeft (zoals retinitis pigmentosa).
- als u ooit verlies van het gezichtsvermogen heeft gehad vanwege *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy* (NAION)

### **Wees extra voorzichtig met VIAGRA**

Vertel uw arts

- als u sikkelcelanemie (een afwijking van de rode bloedcellen), leukemie (bloedcelkanker), multipel myeloom (beenmergkanker) of een ziekte of misvorming van uw penis heeft. Bij deze aandoeningen dient men extra voorzichtig te zijn wanneer men geneesmiddelen tegen erectiestoornissen neemt.
- als u hartproblemen heeft. Uw arts dient in dit geval zorgvuldig te controleren of uw hart de extra belasting van seksuele activiteit aankan.
- als u een maagzweer heeft, of een bloedingstoornis (zoals hemofilie).
- als u plotseling een vermindering of verlies van het gezichtsvermogen ervaart, stop dan met de inname van VIAGRA en neem direct contact op met uw arts.

U dient VIAGRA niet te gebruiken in combinatie met andere behandelingen tegen erectiestoornissen.

#### *Speciale voorzorgen voor kinderen*

VIAGRA mag niet worden gebruikt door kinderen jonger dan 18 jaar.

#### *Speciale voorzorgen voor patiënten met nier- of leverproblemen*

U dient uw arts te vertellen of u nier- of leverproblemen heeft. Uw arts kan besluiten om u een lagere dosis voor te schrijven.

### **Gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen**

Vertel uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

VIAGRA tabletten kunnen de werking van bepaalde geneesmiddelen beïnvloeden, in het bijzonder geneesmiddelen die worden gebruikt tegen "pijn op de borst". Bij een medisch noodgeval dient u degene die u behandelt te vertellen dat u VIAGRA gebruikt heeft. Gebruik VIAGRA niet in combinatie met andere geneesmiddelen, tenzij uw arts heeft aangegeven dat dit kan.

VIAGRA kan een belangrijke toename veroorzaken van de werking van geneesmiddelen zoals nitraten en stoffen die stikstofmonoxide afgeven, zoals amylnitriet ("poppers"). Deze worden vaak gebruikt ter verlichting van angina pectoris (of "pijn op de borst"). U mag GEEN VIAGRA nemen als u deze geneesmiddelen gebruikt.

Wanneer u proteaseremmers gebruikt, zoals voor de behandeling van HIV, kan uw dokter u laten beginnen met de laagste dosis VIAGRA (25 mg).

Sommige patiënten die alfablokkertherapie krijgen voor de behandeling van hoge bloeddruk of prostaatproblemen kunnen mogelijk duizelig of licht in het hoofd worden bij het gaan staan. Dit zijn symptomen van orthostatische hypotensie hetgeen lage bloeddruk bij snel rechtop gaan zitten of gaan staan betekent. Bepaalde patiënten hebben deze symptomen ondervonden bij gelijktijdig gebruik van VIAGRA met alfablokkers. De kans hierop is het grootst binnen 4 uur na inname van VIAGRA. Om de waarschijnlijkheid dat deze symptomen zich voordoen te verkleinen, dient uw dagelijkse dosis alfablokker constant te zijn voordat u met het gebruik van VIAGRA begint. Mogelijk zal uw arts u een startdosering van 25 mg VIAGRA voorschrijven.

### **Gebruik van VIAGRA met voedsel en drank**

Wanneer VIAGRA met voedsel wordt ingenomen, kan het iets langer duren voordat VIAGRA gaat werken.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

VIAGRA is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

VIAGRA kan duizeligheid veroorzaken en kan uw gezichtsvermogen beïnvloeden. U dient zich ervan bewust te zijn hoe u op VIAGRA reageert voordat u gaat rijden of een machine gaat gebruiken.

### **Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van VIAGRA**

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers, zoals lactose, niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u VIAGRA inneemt.

## **3. HOE WORDT VIAGRA INGENOMEN?**

Volg bij inname van VIAGRA nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker. De gebruikelijke dosering is 50 mg.

U neemt VIAGRA ongeveer één uur voorafgaande aan seksuele activiteit. Slik het tablet in zijn geheel door met wat water.

Als u de indruk heeft dat de werking van VIAGRA te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

VIAGRA helpt u alleen een erectie te krijgen wanneer u seksueel opgewonden wordt. De tijd totdat VIAGRA gaat werken verschilt per persoon, maar gewoonlijk duurt dit een half uur tot een uur. Het kan langer duren voordat VIAGRA begint te werken wanneer u een zware maaltijd heeft genuttigd.

Het drinken van alcohol kan tijdelijk de mogelijkheid om een erectie te krijgen verminderen. Voor een maximaal effect van dit geneesmiddel, wordt u geadviseerd om geen grote hoeveelheden alcohol te drinken voordat u VIAGRA inneemt.

Wanneer VIAGRA u niet helpt om een erectie te krijgen of als de erectie niet lang genoeg aanhoudt om de geslachtsgemeenschap te voltooien, dient u dit aan uw arts te vertellen.

*Neem VIAGRA niet meer dan éénmaal per dag.*

### **Wat u moet doen als u meer van VIAGRA heeft ingenomen dan u zou mogen:**

Doseringen boven 100 mg geven geen toename van de werking. Het aantal bijwerkingen neemt echter wel toe en ze kunnen ook ernstiger zijn.

*U dient niet meer tabletten in te nemen dan uw arts u heeft gezegd.*

Neem contact op met uw arts als u meer tabletten heeft ingenomen dan voorgeschreven.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, vraag dan uw arts of apotheker.

#### **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals alle geneesmiddelen kan VIAGRA bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt. Deze zijn meestal licht tot matig ernstig.

In gecontroleerde klinische studies waren de meest voorkomende bijwerkingen hoofdpijn of blozen en minder frequent een ontregelde spijsvertering, duizeligheid, een verstopte neus, bonkende hartslag of effecten op het gezichtsvermogen (waaronder afwijkingen in het kleurenzien, verhoogde gevoeligheid voor licht of onscherp zien).

Sinds zijn introductie op de markt, zijn de volgende bijwerkingen gemeld bij mannen die VIAGRA gebruiken: braken, allergische reacties, huiduitslag, bloeddorpen ogen, oogpijn, snelle hartslag of bloedneus. Gedeeltelijk(e), plotseling(e), tijdelijk(e) of blijvend(e) vermindering of verlies van het gezichtsvermogen in één of beide ogen zijn gemeld. Langdurige en soms pijnlijke erecties na gebruik van VIAGRA zijn gemeld. Als u een dergelijke erectie heeft, die langer dan 4 uur duurt, raadpleeg dan onmiddellijk uw dokter.

Ook de volgende bijwerkingen zijn gemeld: hoge bloeddruk, lage bloeddruk, flauwvallen, beroerte, onregelmatige hartslag, pijn op de borst, plotselinge dood, hartaanval of tijdelijk verminderde bloedtoevoer naar delen van de hersenen. De meeste van deze mannen, maar niet alle, hadden reeds eerder hartproblemen, voordat ze dit geneesmiddel innamen. Het is onmogelijk na te gaan of er een rechtstreeks verband bestond tussen deze voorvallen en het gebruik van VIAGRA.

Wanneer u pijn op de borst heeft tijdens of na seksuele activiteit mag u geen nitraten gebruiken, maar dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts.

Spierpijn kan voorkomen als VIAGRA vaker dan eens per dag wordt gebruikt.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts.

#### **5. HOE BEWAART U VIAGRA?**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Gebruik VIAGRA niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

#### **6. AANVULLENDE INFORMATIE**

##### **Wat bevat VIAGRA**

- De werkzame stof is sildenafil. Iedere tablet bevat 100 mg sildenafil (als het citraat).
- De andere bestanddelen zijn:
  - Tabletkern: microkristallijne cellulose, watervrij calciumwaterstoffosfaat, natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat.

- Filmomhulling: hypromellose, titaandioxide (E171), lactose, triacetine, indigokarmijn aluminiumlak (E132).

### **Hoe ziet VIAGRA er uit en de inhoud van de verpakking**

VIAGRA filmomhulde tabletten zijn blauw en hebben een afgeronde diamantvorm. Ze zijn aan de ene zijde met “PFIZER” gemerkt en aan de andere met “VGR 100”. De tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 2, 4, 8 of 12 tabletten. Sommige verpakkingen zijn mogelijk in uw land niet beschikbaar.

### **Registratiehouder en fabrikant**

De registratiehouder van VIAGRA is Pfizer Limited, Sandwich, Kent, CT13 9 NJ, Verenigd Koninkrijk.

De fabrikant van VIAGRA is Pfizer PGM, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrijk.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

#### **België /Belgique / Belgien**

Pfizer S.A./ N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **България**

Pfizer HCP Corporation

Тел.: +359 2 970 4333

#### **Magyarország**

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

#### **Česká republika**

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel: + 356 21 22 01 74

#### **Danmark**

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

#### **Nederland**

Pfizer bv

**Tel: +31 (0)10 406 42 00**

#### **Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)721 6101 9000

#### **Norge**

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

#### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal

Tel: +372 6 405 328

#### **Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

#### **Ελλάδα**

Pfizer Hellas A.E.

Τηλ: +30 210 6785800

#### **Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

#### **España**

Pfizer S.A.

Tel: +34 91 490 99 00

#### **Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

**France**

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +353 1800 633 363

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

**Italia**

Pfizer Italia S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

GEO. PAVLIDES &amp; ARAOUZOS LTD,

Τηλ: +35722818087

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 70 35 775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

**România**

Pfizer Romania S.R.L.

Tel: +40 (0)21 3180808

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386/1/52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-5941 8500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy

Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

**Sverige**

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1737 331111

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>