

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VIAGRA 25 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 25 mg sildenafil som citrat.

Hjælpestoffer: lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Blå, runde rhombeformede tabletter, mærket "PFIZER" på den ene side og "VGR 25" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af mænd med erektil dysfunktion, hvilket er manglende evne til at opnå eller vedligeholde en erektion af penis, som er tilstrækkelig til tilfredsstillende seksuel aktivitet.

Seksuel stimulation er nødvendig for at VIAGRA kan virke.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Oral anvendelse.

Anvendelse hos voksne:

Den anbefalede dosis er 50 mg, som tages efter behov cirka 1 time før seksuel aktivitet. På basis af effekt og tolerance kan dosis øges til 100 mg eller sænkes til 25 mg. Den anbefalede maksimale dosis er 100 mg. Den anbefalede maksimale dosisfrekvens er 1 gang i døgnet. Hvis VIAGRA indtages sammen med føde, kan virkningens indtræden forsinkes i forhold til indtagelse under fastende forhold (se pkt. 5.2).

Anvendelse hos ældre:

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre.

Anvendelse hos patienter med nedsat nyrefunktion:

Dosisanbefalingerne under "Anvendelse hos voksne" gælder for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance = 30-80 ml/min.).

Da sildenafil clearance er nedsat hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min.) kan en 25 mg dosis overvejes. Vurderet ud fra effekt og tolerance kan dosis øges til 50 mg og 100 mg.

Anvendelse hos patienter med nedsat leverfunktion:

Da sildenafil clearance er nedsat hos patienter med leverinsufficiens (f.eks. cirrhose) kan en 25 mg dosis overvejes. Vurderet ud fra effekt og tolerance kan dosis øges til 50 mg og 100 mg.

Anvendelse hos børn og unge:

VIAGRA er ikke beregnet til personer under 18 år.

Anvendelse hos patienter, som får anden medicin:

Med undtagelse af ritonavir, som ikke bør gives samtidig med sildenafil (se pkt. 4.4) bør en startdosis på 25 mg overvejes til patienter i samtidig behandling med andre CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.5).

For at reducere muligheden for udvikling af postural hypotension bør patienter være stabile på alfa-blokkere, før sildenafilbehandling initieres. Derudover bør initiering af sildenafil i en dosis på 25 mg overvejes (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

I overensstemmelse med dets kendte virkninger på nitrogenoxid/cyklisk guanosinmonofosfat (cGMP)-vejen (se pkt. 5.1) er det vist, at sildenafil potenserer nitraters hypotensive effekt, hvorfor indgift sammen med nitrogenoxid-donorer (som amylnitrit) eller enhver form for nitrater derfor er kontraindiceret.

Stoffer til behandling af erektil dysfunktion, inklusive sildenafil, bør ikke anvendes af mænd, som frarådes seksuel aktivitet (f.eks. patienter med alvorlige kardiovaskulære lidelser som ustabil angina pectoris eller alvorligt hjertesvigt).

VIAGRA er kontraindiceret til patienter, som på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) har nedsættelse af synet på det ene øje. Kontraindikationen gælder uanset om synsnedsættelsen opstod i forbindelse med brug af PDE5-hæmmere eller ej (se pkt. 4.4).

Sikkerheden af sildenafil er ikke undersøgt i følgende patientundergrupper, og dets anvendelse er derfor kontraindiceret: Alvorlig leverinsufficiens, hypotension (blodtryk under 90/50 mmHg), nyligt overstået stroke eller hjerteinfarkt og kendte arvelige degenerative sygdomme i retina som *retinitis pigmentosa* (et mindretal af disse patienter har arvelige sygdomme i nethindens fosfodiesteraser).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sygdomshistorie bør gennemgås, og en objektiv undersøgelse foretages for at stille diagnosen erektil dysfunktion og mulige underliggende årsager skal fastslås, før farmakologisk behandling overvejes.

Inden påbegyndelse af nogen som helst form for behandling af erektil dysfunktion bør lægen undersøge patientens kardiovaskulære tilstand, fordi der er en vis kardial risiko forbundet med seksuel aktivitet. Sildenafil har vasodilatatoriske egenskaber, som resulterer i lette og forbigående fald i blodtrykket (se pkt. 5.1). Før ordination af sildenafil bør lægen omhyggeligt overveje, om patienter med visse underliggende tilstande vil kunne blive påvirket på uønsket måde af den vasodilatatoriske virkning, specielt i forbindelse med seksuel aktivitet. Patienter med øget følsomhed over for vasodilatorer omfatter patienter med obstruktion af venstresidig ventrikulær udløb (f.eks. aorta stenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati) eller patienter med det sjældne syndrom multipel systematrofi, som manifesterer sig som alvorligt nedsat autonom kontrol af blodtrykket.

Viagra forstærker nitraters hypotensive effekt (se pkt. 4.3).

Efter markedsføringen er der i forbindelse med brugen af VIAGRA rapporteret alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusiv myokardieinfarkt, ustabil angina pectoris, pludselig hjertedød, ventrikulær arytmi, cerebrovaskulær blødning, transitorisk cerebral iskæmi, hypertension og hypotension. Hovedparten af disse patienter havde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Mange hændelser er rapporteret som opstået under eller kort tid efter samleje. Få hændelser er rapporteret som opstået kort tid efter brugen af VIAGRA uden seksuel aktivitet. Det er ikke muligt at fastslå, om disse hændelser er relateret direkte til disse faktorer eller andre faktorer.

Præparater til behandling af erektil dysfunktion, inklusive sildenafil, bør anvendes med forsigtighed hos patienter med anatomisk deformitet af penis (som f.eks. vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronie's sygdom), eller hos patienter med lidelser, som kan prædisponere til priapisme (som f.eks. seglcelleanæmi, multipelt myelom eller leukæmi).

Sikkerhed og effekt af kombinationer af sildenafil og andre behandlinger af erektil dysfunktion er ikke undersøgt. Anvendelse af sådanne kombinationer anbefales derfor ikke.

Der er rapporteret synsdefekter og tilfælde af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) i forbindelse med indtagelse af sildenafil og andre PDE5-hæmmere. Patienten skal informeres om, at han skal stoppe med at tage VIAGRA og omgående konsultere en læge, hvis der pludseligt opstår synsdefekt (se pkt. 4.3).

Samtidig indgift af sildenafil og ritonavir anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Forsigtighed tilrådes, når sildenafil gives til patienter, der tager alfa-blokkere, da samtidig administration hos få følsomme individer kan føre til symptomatisk hypotension (se pkt. 4.5). Det er mest sandsynligt, at dette indtræder inden for 4 timer efter indtagelse af sildenafilens dosis. For at reducere muligheden for udvikling af postural hypotension bør patienter være hæmodynamisk stabile på alfa-blokker-behandling, før sildenafil-behandling initieres. Initiering af sildenafil i en dosis på 25 mg bør overvejes (se pkt. 4.2). Derudover bør lægen informere patienten om, hvad der skal gøres i tilfælde af, at posturale hypotensive symptomer opstår.

Undersøgelser med humane blodplader indikerer, at sildenafil forstærker den antiaggregatoriske effekt af natriumnitroprussid *in vitro*. Der findes ingen oplysninger om sikkerhed ved indgift af sildenafil hos patienter med blødningsforstyrrelser eller aktivt peptisk mavesår. Derfor bør sildenafil kun gives til disse patienter efter omhyggeligt at have opvejet fordele mod risici.

VIAGRA tablettens filmovertræk indeholder lactose. VIAGRA bør derfor ikke anvendes til mænd med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

VIAGRA er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkninger af andre præparater på sildenafil

In vitro undersøgelser:

Sildenafilens metabolisme finder overvejende sted via cytokrom P450 (CYP) isoformer 3A4 (primær vej) og 2C9 (sekundær vej). Derfor kan hæmmere af disse isoenzymer nedsætte clearance af sildenafil.

In vivo undersøgelser:

Populationsfarmakokinetiske analyser af kliniske undersøgelsesdata tyder på en reduktion af sildenafilens clearance ved indgift sammen med CYP3A4-hæmmere (som f.eks. ketoconazol, erythromycin, cimetidin). Skønt der ikke ses en øget incidens af bivirkninger hos disse patienter, når sildenafil gives sammen med CYP3A4-hæmmere, bør en startdosis på 25 mg overvejes.

Samtidig indgift med HIV-proteasehæmmeren, ritonavir, som er en meget potent P450-hæmmer, ved steady state (500 mg 2 gange dagligt) og enkeltdosis af sildenafil (100 mg) gav en stigning i sildenafilens C_{max} på 300% (4 gange) og en stigning i sildenafilens plasma AUC på 1.000% (11 gange). Efter 24 timer er sildenafilens plasmaniveauer stadig ca. 200 ng/ml sammenlignet med ca. 5 ng/ml, når sildenafil bliver givet alene. Dette er i overensstemmelse med ritonavirs udtalte virkning på et bredt udvalg af P450-substrater. Sildenafil har ingen virkning på ritonavirs farmakokinetik. Baseret på resultaterne af disse farmakokinetiske undersøgelser anbefales samtidig indgift af sildenafil og ritonavir ikke (se pkt. 4.4) og den samlede dosis for sildenafil bør under ingen omstændigheder overstige 25 mg inden for 48 timer.

Samtidig indgift med HIV-proteasehæmmeren saquinavir, en CYP3A4-hæmmer, ved steady state (1200 mg 3 gange dagligt) og enkeltdosis sildenafil (100 mg) gav en stigning i sildenafils C_{\max} på 140% og en stigning i sildenafils plasma AUC på 210%. Sildenafil har ingen virkning på saquinavirs farmakokinetik (se pkt. 4.2). Stærkere CYP3A4-hæmmere, som ketokonazol og itraconazol, forventes at have større effekt.

Ved indgift af en enkeltdosis sildenafil 100 mg sammen med erythromycin, en specifik CYP3A4-hæmmer, i steady state (500 mg 2 gange dagligt i 5 dage) sås en 182% stigning i optagelsen af sildenafil (AUC). Hos normale raske mandlige frivillige forsøgspersoner var der for azithromycin (500 mg dagligt i 3 dage) ingen tegn på ændringer af AUC, C_{\max} , t_{\max} , eliminationshastighedskonstanten eller efterfølgende halveringstid for sildenafil eller dets væsentligste cirkulerende metabolit. Hos raske frivillige forsøgspersoner gav cimetidin (800 mg), en cytokrom P450-hæmmer og ikke specifik CYP3A4-hæmmer en 56% stigning i plasmakoncentrationer af sildenafil ved indgift sammen med sildenafil (50 mg).

Grapefrugtjuice er en svag CYP3A4-hæmmer af tarmvæggens metabolisme, og kan give en mindre stigning i plasmakoncentrationen af sildenafil.

Enkeltdoser af antacida (magnesiumhydroxid/aluminiumhydroxid) påvirkede ikke biotilgængeligheden af sildenafil.

Skønt der ikke er foretaget specifikke interaktionsundersøgelser for alle lægemidler, viste populationsfarmakokinetiske analyser, at sildenafils farmakokinetik ikke blev påvirket ved samtidig indgift med CYP2C9 hæmmere (som tolbutamid, warfarin, fenytoin), CYP2D6 hæmmere (som selektive serotonin re-uptake hæmmere, tricykliske antidepressiva), tiazider og beslægtede diuretika, loop- og kaliumbesparende diuretika, ACE-hæmmere, calciumblokkere, beta-adrenerge receptorantagonister eller stoffer, som inducerer CYP450 metabolisme (som rifampicin, barbiturater).

Nicorandil er en hybrid af kaliumkanalaktivator og nitrat. På grund af nitratkomponenten har det potentiale for alvorlig interaktion med sildenafil.

Virksomheder af sildenafil på andre præparater

In vitro undersøgelser:

Sildenafil er en svag hæmmer af cytokrom P450-isoformer 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu\text{M}$). Med sildenafils maksimale plasmakoncentration på ca. 1 μM efter anbefalede doser, er det usandsynligt, at VIAGRA vil ændre clearance af substrater af disse isoenzymer.

Der er ingen data vedrørende interaktion af sildenafil og ikke specifikke fosfodiesterasehæmmere, så som teofyllin eller dipyridamol.

In vivo undersøgelser:

I overensstemmelse med sildenafils kendte effekt på nitrogenoxid/cGMP-vejen (se pkt. 5.1) har sildenafil vist sig at forstærke den hypotensive effekt af nitrater. Samtidig anvendelse af nitrogenoxid-donorer eller nitrater i en hvilken som helst form er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af sildenafil hos patienter, der er i alfa-blokker-behandling, kan hos få følsomme individer føre til symptomatisk hypotension. Det er mest sandsynligt, at dette indtræder inden for 4 timer efter indtagelse af sildenafildosen (se pkt. 4.2 og 4.4). I 3 specifikke lægemiddel-lægemiddel interaktionsundersøgelser blev alfa-blokkeren doxazosin (4 mg og 8 mg) og sildenafil (25 mg, 50 mg eller 100 mg) anvendt samtidigt hos patienter med benign prostatahyperplasi (BPH) stabiliseret på doxazosinbehandling. Hos disse studiepopulationer ses gennemsnitlig ekstra reduktioner i det systoliske og diastoliske blodtryk i liggende stilling på henholdsvis 7/7 mmHg, 9/5 mmHg og 8/4 mmHg, og gennemsnitlig ekstra reduktioner i blodtryk i stående stilling på henholdsvis 6/6 mmHg, 11/4 mmHg og 4/5 mmHg. Når sildenafil og doxazosin gives samtidigt til patienter, der er stabiliseret

på doxazosinbehandling, ses af og til rapporter, hvor patienter oplever symptomatisk postural hypotension. Disse rapporter omfatter svimmelhed og uklarhed, men ikke synkope.

Der ses ingen signifikante interaktioner ved indgift af sildenafil (50 mg) sammen med tolbutamid (250 mg) eller warfarin (40 mg), som begge metaboliseres af CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) øger ikke den af acetylsalicylsyre (150 mg) forlængede blødningstid.

Sildenafil (50 mg) forstærker ikke den hypotensive effekt af alkohol hos raske frivillige forsøgspersoner med gennemsnitlig C_{max} af alkohol i blodet på 80 mg/dl.

Pooling af følgende klasser af antihypertensiva: Diuretika, beta-blokkere, ACE-hæmmere, angiotensin II antagonist, antihypertensiva (vasodilatatorer og centralt virkende), adrenerge neuroblokkere, calciumblokkere og alfa-adrenerge receptorblokkere viste ingen forskel i bivirkningsprofil hos patienter, som tog sildenafil sammenlignet med placebobehandling. I en særlig interaktionsundersøgelse, hvor sildenafil (100 mg) blev givet sammen med amlodipin til hypertensive patienter, sås en ekstra reduktion i systolisk blodtryk i liggende stilling på 8 mmHg. Den tilsvarende reduktion i diastolisk blodtryk i liggende stilling var 7 mmHg. Disse yderligere blodtryksreduktioner var af samme størrelsesorden, som når sildenafil blev givet alene til raske frivillige forsøgspersoner (se pkt. 5.1).

Sildenafil (100 mg) påvirker ikke steady state farmakokinetikken af HIV-proteasehæmmerne saquinavir og rinatovir, som begge er CYP3A4-substrater.

4.6 Graviditet og amning

VIAGRA er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

I reproduktionsforsøg på rotter og kaniner ses ingen relevante bivirkninger efter oral indgift af sildenafil.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

Da der er rapporteret svimmelhed og ændret syn i kliniske undersøgelser med sildenafil, bør patienter være opmærksomme på, hvordan de reagerer på VIAGRA, inden de kører bil eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

VIAGRAs sikkerhedsprofil er baseret på 8.691 patienter, der er behandlet med de anbefalede doser i 67 placebo-kontrollerede kliniske undersøgelser. De hyppigst rapporterede bivirkninger i kliniske undersøgelser hos sildenafilbehandlede patienter var hovedpine, rødmen, dyspepsi, synsforandringer, næsetilstopning, svimmelhed og synsfarveforvrængning.

I bivirkningsovervågningen efter markedsføringen er der indsamlet bivirkninger i en periode på mere end 9 år. Da det ikke er alle bivirkninger, der er rapporteret til indehaveren af markedsføringstilladelsen, og derfor ikke indgår i sikkerhedsdatabasen, kan frekvensen af disse bivirkninger ikke bestemmes pålideligt.

I tabellen nedenfor er alle medicinsk vigtige bivirkninger, som er opstået i kliniske undersøgelser med en hyppighed større end placebo, anført efter organklasse og frekvens (meget almindelig: $\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1000$).

Derudover er frekvensen af medicinsk vigtige bivirkninger rapporteret efter markedsføring angivet som ikke kendt.

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

Tabel 1: Medicinsk vigtige bivirkninger, som er rapporteret i kontrollerede kliniske undersøgelser med en hyppighed større end placebo samt medicinsk vigtige bivirkninger rapporteret gennem overvågning efter markedsføring.

Organklasse	Bivirkninger
Immunsystemet	
Sjælden	Overfølsomhedsreaktioner
Nervesystemet	
Meget almindelig	Hovedpine
Almindelig	Svimmelhed
Ikke almindelig	Søvnhed, hypæstesi
Sjælden	Cerebrovaskulær hændelse, synkope
Ikke kendt	Transitorisk cerebral iskæmi, krampeanfald, tilbagevendende krampeanfald
Øjne	
Almindelig	Øjenlidelser, synsfarveforvrængning
Ikke almindelig	Sygdom i conjunctiva, øjensygdomme, tåreflådstyrrelser, andre øjenlidelser
Ikke kendt	Non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION), vaskulær okklusion i retina, synsfeltdefekt
Øre og labyrint	
Ikke almindelig	Vertigo, tinnitus
Sjælden	Døvhed*
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Rødmen
Sjælden	Hypertension, hypotension
Hjerte	
Ikke almindelig	Palpitationer, takykardi
Sjælden	Myokardieinfarkt, atrieflimren
Ikke kendt	Ventrikulær arytmi, ustabil angina, pludselig hjertedød
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig	Næsetilstopning
Sjælden	Epistaxis
Mave-tarmkanalen	
Almindelig	Dyspepsi
Ikke almindelig	Opkastning, kvalme, mundtørhed
Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig	Hududslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke almindelig	Myalgi
Det reproduktive system og mammae	
Not known	Priapisme, forlænget erektion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Ikke almindelig	Brystsmerter, træthed
Undersøgelser	
Ikke almindelig	Øget hjerterytme

*Øre og labyrint: Pludselig døvhed. I et lille antal post-marketing forsøg og kliniske forsøg med alle PDE-hæmmere, herunder sildenafil, er der set pludselig nedsættelse eller tab af hørelse.

4.9 Overdosering

I enkeltdosisundersøgelser med frivillige forsøgspersoner med doser op til 800 mg er bivirkningerne de samme, som ses efter lavere doser, men incidensrater og sværhedsgrader er forhøjede. Doser på 200 mg giver ikke øget effekt, men incidensen af bivirkninger (hovedpine, flushing, svimmelhed, dyspepsi, tilstopning af næsen, synsforstyrrelser) øges.

I tilfælde af overdosering bør der gives symptomatisk behandling efter behov. Renal dialyse forventes ikke at øge clearance, da sildenafil er meget bundet til plasmaproteiner og ikke udskilles i urinen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Stoffer anvendt ved erektil dysfunktion. ATC kode GO4B E03

Sildenafil er en oral behandling af erektil dysfunktion, som genopretter nedsat erektil funktion ved at øge blodtilstrømningen til penis på en naturlig måde ved seksuel stimulation.

Den fysiologiske mekanisme bag erektion af penis omfatter frigivelse af nitrogenoxyd (NO) i corpus cavernosum under seksuel stimulation. Nitrogenoxyd aktiverer derefter enzymet guanylatcyklase, hvilket resulterer i øgede koncentrationer af cyklisk guanosinmonofosfat (cGMP), som fører til afslapning af den glatte muskulatur i corpus cavernosum og tillader blodet at strømme til. Sildenafil er en potent og selektiv hæmmer af cGMP-specifik fosfodiesterase type 5 (PDE5) i corpus cavernosum, hvor PDE5 er ansvarlig for nedbrydningen af cGMP. Sildenafil har en perifer virkningsmekanisme på erektioner. Sildenafil har ingen direkte afslappende effekt på isoleret human corpus cavernosum, men øger kraftigt den afslappende effekt af NO på dette væv. Når NO/cGMP-vejen er aktiveret, som det sker ved seksuel stimulation, fører sildenafiles hæmning af PDE5 til øgede cGMP-niveauer i corpus cavernosum. Derfor er seksuel stimulation nødvendig for sildenafiles tilsigtede fordelagtige farmakologiske effekt.

In vitro undersøgelser har vist, at sildenafil er selektiv for PDE5, som er involveret i erektionsprocessen. Dets effekt er mere potent for PDE5 end for andre kendte fosfodiesteraser. Selektiviteten er 10 gange højere end for PDE6, som er involveret i lysoverførelsen i retina. Ved den maksimale anbefalede dosis er der en over 80-gange større selektivitet over for PDE1 og mere end 700-gange over for PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 og 11. Især har sildenafil mere end 4.000 gange større selektivitet for PDE5 end for PDE3, den cAMP-specifikke fosfodiesteraseisoform, som er involveret i kontrollen af hjertets kontraktilitet.

2 kliniske undersøgelser var specielt udarbejdet med henblik på at bestemme den tidsramme efter indtagelse, indenfor hvilken sildenafil kunne producere en erektion efter seksuel stimulation. I en penis-pletysmografiundersøgelse (RigiScan) hos fastende patienter var den gennemsnitlige tid til indsættende effekt for dem, som fik erektioner med 60% stivhed (nok til gennemførelse af samleje) 25 minutter (fra 12-37 minutter), når de fik sildenafil. I en anden RigiScan-undersøgelse var sildenafil stadig i stand til at give erektion efter seksuel stimulation 4-5 timer efter dosisindtagelsen.

Sildenafil giver let og forbigående fald i blodtrykket, som i størstedelen af tilfældene ikke kan opfattes som klinisk relevant. Det gennemsnitlige maksimale fald i systolisk blodtryk i liggende stilling efter 100 mg sildenafil oralt var 8,4 mmHg. Den tilsvarende forandring i diastolisk blodtryk i liggende stilling var 5,5 mmHg. Disse blodtryksfald svarer til sildenafiles vasodilatatoriske virkning, sandsynligvis som følge af øgede cGMP-niveauer i den glatte muskulatur i karrene. Enkelte orale doser af sildenafil på op til 100 mg bevirkede ingen klinisk relevant virkning på EKG hos raske frivillige forsøgspersoner.

I en klinisk undersøgelse af de hæmodynamiske virkninger efter en enkelt oral dosis på 100 mg sildenafil hos 14 patienter med alvorlig koronararteriesygdom (CAD) (>70% stenoser i mindst 1

koronararterie) faldt det gennemsnitlige hvilende systoliske og diastoliske blodtryk med henholdsvis 7% og 6% sammenlignet med baseline. Gennemsnitlig pulmonalt systolisk blodtryk faldt med 9%. Sildenafil havde ingen virkning på slagvolumen og nedsatte ikke blodcirkulationen gennem de forsnævrede koronararterier.

I en dobbelt-blind, placebo-kontrolleret motionsstressundersøgelse, hvori 144 patienter med erektil dysfunktion og stabil angina tog deres sædvanlige medicin mod angina pectoris (undtaget nitrater), blev der ikke set klinisk relevante forskelle i tiden indtil angina blev en begrænsende faktor for sildenafil sammenlignet med placebo.

Lette og forbigående forskelle i evnen til at skelne farver (blå/grøn) er set hos nogle individer ved hjælp af Farnsworth-Munsell 100 nuance test 1 time efter en dosis på 100 mg dog uden synlig effekt 2 timer efter indtagelse. Den postulerede mekanisme bag denne forandring i farveskelnen skyldes en hæmning af PDE6, som er involveret i lysoverførelsen i retina. Sildenafil har ingen effekt på skarpsyn eller kontrastfølsomhed. I en mindre, placebo-kontrolleret undersøgelse hos patienter med dokumenteret tidlig aldersrelateret makuløs degenerering (n=9) viste sildenafil (100 mg enkeltdosis) ingen signifikante ændringer i udførte visuelle test (visuel skarphed, Amsler-kort, farvesskelnen ved simuleret trafiklys, Humphrey perimeter og fotostress).

Der var ingen effekt på spermimotoilitet eller -morfologi efter indgift af en enkelt oral dosis sildenafil 100 mg hos raske forsøgspersoner.

Yderligere oplysninger om kliniske undersøgelser

I kliniske undersøgelser blev sildenafil givet til mere end 8.000 patienter mellem 19 og 87 år. Følgende patientgrupper var repræsenteret: Ældre (19,9%), patienter med hypertension (30,9%), diabetes mellitus (20,3%), iskæmisk hjertesygdom (5,8%), hyperlipidæmi (19,8%), rygmarvsskade (0,6%), depression (5,2%), transuretral resektion af prostata (TURP) (3,7%), radikal prostatektomi (3,3%). Følgende grupper var ikke tilstrækkeligt repræsenteret eller var ekskluderet fra kliniske undersøgelser: Patienter med bækkenindgreb, patienter i behandling med radioterapi, patienter med alvorlig nyre- eller leverinsufficiens og patienter med visse hjerte-karsygdomme (se pkt. 4.3).

I fastdosisundersøgelser var den del af patienterne, som rapporterede, at behandlingen forbedrede deres erektioner 62% (25 mg), 74% (50 mg) og 82% (100 mg) sammenlignet med 25% på placebo. I kontrollerede kliniske undersøgelser var antallet af patienter, som afbrød behandlingen lav og svarende til placebo.

Baseret på alle undersøgelser har følgende procentdele af patienterne rapporteret om forbedring efter behandling med sildenafil: Psykogen erektil dysfunktion (84%), blandet erektil dysfunktion (77%), organisk erektil dysfunktion (68%), ældre (67%), diabetes mellitus (59%), iskæmisk hjertesygdom (69%), hypertension (68%), TURP (61%), radikal prostatektomi (43%), rygmarvsskade (83%), depression (75%). Sikkerhed og effekt af sildenafil fastholdes i langtidsundersøgelser.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:

Sildenafil absorberes hurtigt. Maksimale plasmakoncentrationer nås inden for 30-120 minutter (gennemsnitlig 60 minutter) efter oral indgift i fastende tilstand. Den gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed er 41% (fra 25-63%). Oral indgift af sildenafil øger AUC og C_{max} proportionalt med dosis over det anbefalede dosisområde (25-100 mg).

Ved indgift af sildenafil sammen med føde reduceres absorptions hastigheden med en gennemsnitlig forsinkelse i t_{max} på 60 minutter og en gennemsnitlig sænkning af C_{max} på 29%.

Distribution:

Det gennemsnitlige steady state fordelingsvolumen (V_d) for sildenafil er 105 l, hvilket tyder på fordeling i vævet. Efter en enkelt oral dosis på 100 mg er den gennemsnitlige maksimale totale plasmakoncentration af sildenafil ca. 440 ng/ml (CV 40%). Da 96% af sildenafil (og dets væsentligste cirkulerende N-desmethylmetabolit) er bundet til plasmaproteiner, resulterer dette i den

gennemsnitlige frie plasmakoncentration af sildenafil på ca. 18 ng/ml (38 nM). Proteinbindingen er uafhængig af de totale stofkoncentrationer.

Hos raske forsøgspersoner, som fik sildenafil (100 mg som enkeltdosis), fandtes mindre end 0,0002% (gennemsnitlig 188 ng) af indgivet dosis i ejakulatet 90 minutter efter indgift.

Metabolisme:

Sildenafil metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4 (primær vej) og CYP2C9 (sekundær vej) mikrosomale leverisoenzymer. Den væsentligste cirkulerende metabolit er resultatet af en N-demetylering af sildenafil. Denne metabolit har en fosfodiesteraseaktivitetsprofil svarende til sildenafil og en *in vitro* styrke over for PDE5 på ca. 50% af moderstoffet. Plasmakoncentrationerne af denne metabolit er ca. 40% af sildenafls. N-desmethylmetabolitten metaboliseres yderligere med en halveringstid på ca. 4 timer.

Udskillelse:

Sildenafls totale kropsclearance er 41 l/t med en deraf følgende halveringstid på 3-5 timer. Efter enten oral eller intravenøs indgift udskilles sildenafil som metabolitter hovedsageligt i faeces (ca. 80% af indgivet oral dosis) og i mindre grad i urinen (ca. 13% af indgivet oral dosis).

Farmakokinetik hos særlige patientgrupper

Ældre:

Hos raske ældre frivillige forsøgspersoner (65 år og derover) ses en reduceret clearance af sildenafil, som medfører ca. 90% højere plasmakoncentration af sildenafil og den aktive N-desmethylmetabolit, sammenlignet med yngre frivillige forsøgspersoner (18-45 år). Som følge af aldersforskelle i plasmaproteinbindingen er den tilsvarende stigning i plasmakoncentration af fri sildenafil ca. 40%.

Nyreinsufficiens:

Hos frivillige forsøgspersoner med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance = 30-80 ml/min) ændres farmakokinetikken ikke efter en enkelt oral dosis på 50 mg. Gennemsnitlig AUC og C_{max} af N-desmethylmetabolitten øges med henholdsvis 126% og 73% sammenlignet med frivillige forsøgspersoner med samme alder uden nedsat nyrefunktion. På grund af høj interpersonvariabilitet er disse forskelle imidlertid ikke statistisk signifikante. Hos frivillige forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) reduceres sildenafil-clearance, hvilket fører til gennemsnitlige stigninger i AUC og C_{max} på henholdsvis 100% og 88% sammenlignet med forsøgspersoner i samme alderskategori uden nedsat nyrefunktion. Herudover er AUC og C_{max} -værdierne for N-desmethylmetabolitten signifikant forhøjede, henholdsvis 79% og 200%.

Leverinsufficiens:

Hos frivillige forsøgspersoner med let til moderat levercirrhose (Child-Pugh A og B) reduceres sildenafls clearance, hvilket giver stigninger i AUC (84%) og C_{max} (47%) sammenlignet med frivillige forsøgspersoner i samme alderskategori uden leverinsufficiens. Farmakokinetikken af sildenafil er ikke undersøgt hos patienter med alvorlig leverinsufficiens.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De præ-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne:

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
calciumhydrogenfosfat (vandfrit)
croscarmellosenatrium
magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose
titandioxid (E171)
lactose
triacetin
indigotin I(E132)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballage og pakningsstørrelser

PVC/aluminium folie blisterplader i kartoner med 2, 4, 8 eller 12 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktions og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/077/002-004
EU/1/98/077/013

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 14. september 1998

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside: <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VIAGRA 50 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 50 mg sildenafil som citrat.

Hjælpestoffer: lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Blå, runde rhombeformede tabletter, mærket "PFIZER" på den ene side og "VGR 50" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af mænd med erektil dysfunktion, hvilket er manglende evne til at opnå eller vedligeholde en erektion af penis, som er tilstrækkelig til tilfredsstillende seksuel aktivitet.

Seksuel stimulation er nødvendig for at VIAGRA kan virke.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Oral anvendelse.

Anvendelse hos voksne:

Den anbefalede dosis er 50 mg, som tages efter behov cirka 1 time før seksuel aktivitet. På basis af effekt og tolerance kan dosis øges til 100 mg eller sænkes til 25 mg. Den anbefalede maksimale dosis er 100 mg. Den anbefalede maksimale dosisfrekvens er 1 gang i døgnet. Hvis VIAGRA indtages sammen med føde, kan virkningens indtræden forsinkes i forhold til indtagelse under fastende forhold (se pkt. 5.2).

Anvendelse hos ældre:

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre.

Anvendelse hos patienter med nedsat nyrefunktion:

Dosisanbefalingerne under "Anvendelse hos voksne" gælder for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance = 30-80 ml/min.).

Da sildenafil clearance er nedsat hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min.) kan en 25 mg dosis overvejes. Vurderet ud fra effekt og tolerance kan dosis øges til 50 mg og 100 mg.

Anvendelse hos patienter med nedsat leverfunktion:

Da sildenafil clearance er nedsat hos patienter med leverinsufficiens (f.eks. cirrhose) kan en 25 mg dosis overvejes. Vurderet ud fra effekt og tolerance kan dosis øges til 50 mg og 100 mg.

Anvendelse hos børn og unge:

VIAGRA er ikke beregnet til personer under 18 år.

Anvendelse hos patienter, som får anden medicin:

Med undtagelse af ritonavir, som ikke bør gives samtidig med sildenafil (se pkt. 4.4) bør en startdosis på 25 mg overvejes til patienter i samtidig behandling med andre CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.5).

For at reducere muligheden for udvikling af postural hypotension bør patienter være stabile på alfa-blokkere, før sildenafilbehandling initieres. Derudover bør initiering af sildenafil i en dosis på 25 mg overvejes (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

I overensstemmelse med dets kendte virkninger på nitrogenoxid/cyklisk guanosinmonofosfat (cGMP)-vejen (se pkt. 5.1) er det vist, at sildenafil potenserer nitraters hypotensive effekt, hvorfor indgift sammen med nitrogenoxid-donorer (som amylnitrit) eller enhver form for nitrat derfor er kontraindiceret.

Stoffer til behandling af erektil dysfunktion, inklusive sildenafil, bør ikke anvendes af mænd, som frarådes seksuel aktivitet (f.eks. patienter med alvorlige kardiovaskulære lidelser som ustabil angina pectoris eller alvorligt hjertesvigt).

VIAGRA er kontraindiceret til patienter, som på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) har nedsættelse af synet på det ene øje. Kontraindikationen gælder uanset om synsnedsættelsen opstod i forbindelse med brug af PDE5-hæmmere eller ej (se pkt. 4.4).

Sikkerheden af sildenafil er ikke undersøgt i følgende patientundergrupper, og dets anvendelse er derfor kontraindiceret: Alvorlig leverinsufficiens, hypotension (blodtryk under 90/50 mmHg), nyligt overstået stroke eller hjerteinfarkt og kendte arvelige degenerative sygdomme i retina som retinitis pigmentosa (et mindretal af disse patienter har arvelige sygdomme i nethindens fosfodiesteraser).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sygdomshistorie bør gennemgås, og en objektiv undersøgelse foretages for at stille diagnosen erektil dysfunktion og mulige underliggende årsager skal fastslås, før farmakologisk behandling overvejes.

Inden påbegyndelse af nogen som helst form for behandling af erektil dysfunktion bør lægen undersøge patientens kardiovaskulære tilstand, fordi der er en vis kardial risiko forbundet med seksuel aktivitet. Sildenafil har vasodilatatoriske egenskaber, som resulterer i lette og forbigående fald i blodtrykket (se pkt. 5.1). Før ordination af sildenafil bør lægen omhyggeligt overveje, om patienter med visse underliggende tilstande vil kunne blive påvirket på uønsket måde af den vasodilatatoriske virkning, specielt i forbindelse med seksuel aktivitet. Patienter med øget følsomhed over for vasodilatorer omfatter patienter med obstruktion af venstresidig ventrikulær udløb (f.eks. aorta stenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati) eller patienter med det sjældne syndrom multipel systematrofi, som manifesterer sig som alvorligt nedsat autonom kontrol af blodtrykket.

Viagra forstærker nitraters hypotensive effekt (se pkt. 4.3).

Efter markedsføringen er der i forbindelse med brugen af VIAGRA rapporteret alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusiv myokardieinfarkt, ustabil angina pectoris, pludselig hjertedød, ventrikulær arytmi, cerebrovaskulær blødning, transitorisk cerebral iskæmi, hypertension og hypotension. Hovedparten af disse patienter havde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Mange hændelser er rapporteret som opstået under eller kort tid efter samleje. Få hændelser er rapporteret som opstået kort tid efter brugen af VIAGRA uden seksuel aktivitet. Det er ikke muligt at fastslå, om disse hændelser er relateret direkte til disse faktorer eller andre faktorer.

Præparater til behandling af erektil dysfunktion, inklusive sildenafil, bør anvendes med forsigtighed hos patienter med anatomisk deformitet af penis (som f.eks. vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronie's sygdom), eller hos patienter med lidelser, som kan prædisponere til priapisme (som f.eks. seglcelleanæmi, multipelt myelom eller leukæmi).

Sikkerhed og effekt af kombinationer af sildenafil og andre behandlinger af erektil dysfunktion er ikke undersøgt. Anvendelse af sådanne kombinationer anbefales derfor ikke.

Der er rapporteret synsdefekter og tilfælde af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) i forbindelse med indtagelse af sildenafil og andre PDE5-hæmmere. Patienten skal informeres om, at han skal stoppe med at tage VIAGRA og omgående konsultere en læge, hvis der pludseligt opstår synsdefekt (se pkt. 4.3).

Samtidig indgift af sildenafil og ritonavir anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Forsigtighed tilrådes, når sildenafil gives til patienter, der tager alfa-blokkere, da samtidig administration hos få følsomme individer kan føre til symptomatisk hypotension (se pkt. 4.5). Det er mest sandsynligt, at dette indtræder inden for 4 timer efter indtagelse af sildenafilens dosis. For at reducere muligheden for udvikling af postural hypotension bør patienter være hæmodynamisk stabile på alfa-blokker-behandling, før sildenafil-behandling initieres. Initiering af sildenafil i en dosis på 25 mg bør overvejes (se pkt. 4.2). Derudover bør lægen informere patienten om, hvad der skal gøres i tilfælde af, at posturale hypotensive symptomer opstår.

Undersøgelser med humane blodplader indikerer, at sildenafil forstærker den antiaggregatoriske effekt af natriumnitroprussid *in vitro*. Der findes ingen oplysninger om sikkerhed ved indgift af sildenafil hos patienter med blødningsforstyrrelser eller aktivt peptisk mavesår. Derfor bør sildenafil kun gives til disse patienter efter omhyggeligt at have opvejet fordele mod risici.

VIAGRA tablettens filmovertræk indeholder lactose. VIAGRA bør derfor ikke anvendes til mænd med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

VIAGRA er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkninger af andre præparater på sildenafil

In vitro undersøgelser:

Sildenafilens metabolisme finder overvejende sted via cytokrom P450 (CYP) isoformer 3A4 (primær vej) og 2C9 (sekundær vej). Derfor kan hæmmere af disse isoenzymer nedsætte clearance af sildenafil.

In vivo undersøgelser:

Populationsfarmakokinetiske analyser af kliniske undersøgelsesdata tyder på en reduktion af sildenafilens clearance ved indgift sammen med CYP3A4-hæmmere (som f.eks. ketoconazol, erythromycin, cimetidin). Skønt der ikke ses en øget incidens af bivirkninger hos disse patienter, når sildenafil gives sammen med CYP3A4-hæmmere, bør en startdosis på 25 mg overvejes.

Samtidig indgift med HIV-proteasehæmmeren, ritonavir, som er en meget potent P450-hæmmer, ved steady state (500 mg 2 gange dagligt) og enkeltdosis af sildenafil (100 mg) gav en stigning i sildenafilens C_{max} på 300% (4 gange) og en stigning i sildenafilens plasma AUC på 1.000% (11 gange). Efter 24 timer er sildenafilens plasmaniveauer stadig ca. 200 ng/ml sammenlignet med ca. 5 ng/ml, når sildenafil bliver givet alene. Dette er i overensstemmelse med ritonavirs udtalte virkning på et bredt udvalg af P450-substrater. Sildenafil har ingen virkning på ritonavirs farmakokinetik. Baseret på resultaterne af disse farmakokinetiske undersøgelser anbefales samtidig indgift af sildenafil og ritonavir ikke (se pkt. 4.4) og den samlede dosis for sildenafil bør under ingen omstændigheder overstige 25 mg inden for 48 timer.

Samtidig indgift med HIV-proteasehæmmeren saquinavir, en CYP3A4-hæmmer, ved steady state (1200 mg 3 gange dagligt) og enkeltdosis sildenafil (100 mg) gav en stigning i sildenafilens C_{\max} på 140% og en stigning i sildenafilens plasma AUC på 210%. Sildenafil har ingen virkning på saquinavirs farmakokinetik (se pkt. 4.2). Stærkere CYP3A4-hæmmere, som ketokonazol og itraconazol, forventes at have større effekt.

Ved indgift af en enkeltdosis sildenafil 100 mg sammen med erythromycin, en specifik CYP3A4-hæmmer, i steady state (500 mg 2 gange dagligt i 5 dage) sås en 182% stigning i optagelsen af sildenafil (AUC). Hos normale raske mandlige frivillige forsøgspersoner var der for azithromycin (500 mg dagligt i 3 dage) ingen tegn på ændringer af AUC, C_{\max} , t_{\max} , eliminationshastighedskonstanten eller efterfølgende halveringstid for sildenafil eller dets væsentligste cirkulerende metabolit. Hos raske frivillige forsøgspersoner gav cimetidin (800 mg), en cytokrom P450-hæmmer og ikke specifik CYP3A4-hæmmer en 56% stigning i plasmakoncentrationer af sildenafil ved indgift sammen med sildenafil (50 mg).

Grapefrugtjuice er en svag CYP3A4-hæmmer af tarmvæggens metabolisme, og kan give en mindre stigning i plasmakoncentrationen af sildenafil.

Enkeltdoser af antacida (magnesiumhydroxid/aluminiumhydroxid) påvirkede ikke biotilgængeligheden af sildenafil.

Skønt der ikke er foretaget specifikke interaktionsundersøgelser for alle lægemidler, viste populationsfarmakokinetiske analyser, at sildenafilens farmakokinetik ikke blev påvirket ved samtidig indgift med CYP2C9-hæmmere (som tolbutamid, warfarin, fenytoin), CYP2D6-hæmmere (som selektive serotonin re-uptake hæmmere, tricykliske antidepressiva), tiazider og beslægtede diuretika, loop- og kaliumbesparende diuretika, ACE-hæmmere, calciumblokkere, beta-adrenerge receptorantagonister eller stoffer, som inducerer CYP450 metabolisme (som rifampicin, barbiturater).

Nicorandil er en hybrid af kaliumkanalaktivator og nitrat. På grund af nitratkomponenten har det potentiale for alvorlig interaktion med sildenafil.

Virksomheder af sildenafil på andre præparater

In vitro undersøgelser:

Sildenafil er en svag hæmmer af cytokrom P450-isoformer 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu\text{M}$). Med sildenafilens maksimale plasmakoncentration på ca. 1 μM efter anbefalede doser, er det usandsynligt, at VIAGRA vil ændre clearance af substrater af disse isoenzymer.

Der er ingen data vedrørende interaktion af sildenafil og ikke specifikke fosfodiesterasehæmmere, så som teofyllin eller dipyridamol.

In vivo undersøgelser:

I overensstemmelse med sildenafilens kendte effekt på nitrogenoxid/cGMP-vejen (se pkt. 5.1) har sildenafil vist sig at forstærke den hypotensive effekt af nitrater. Samtidig anvendelse af nitrogenoxid-donorer eller nitrater i en hvilken som helst form er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af sildenafil hos patienter, der er i alfa-blokker-behandling, kan hos få følsomme individer føre til symptomatisk hypotension. Det er mest sandsynligt, at dette indtræder inden for 4 timer efter indtagelse af sildenafil-dosen (se pkt. 4.2 og 4.4). I 3 specifikke lægemiddel-lægemiddel interaktionsundersøgelser blev alfa-blokkeren doxazosin (4 mg og 8 mg) og sildenafil (25 mg, 50 mg eller 100 mg) anvendt samtidigt hos patienter med benign prostatahyperplasi (BPH) stabiliseret på doxazosinbehandling. Hos disse studiepopulationer ses gennemsnitlig ekstra reduktioner i det systoliske og diastoliske blodtryk i liggende stilling på henholdsvis 7/7 mmHg, 9/5 mmHg og 8/4 mmHg, og gennemsnitlig ekstra reduktioner i blodtryk i stående stilling på henholdsvis 6/6 mmHg, 11/4 mmHg og 4/5 mmHg. Når sildenafil og doxazosin gives samtidigt til patienter, der er stabiliseret på doxazosinbehandling, ses af og til rapporter, hvor patienter oplever symptomatisk postural hypotension. Disse rapporter omfatter svimmelhed og uklarhed, men ikke synkope.

Der ses ingen signifikante interaktioner ved indgift af sildenafil (50 mg) sammen med tolbutamid (250 mg) eller warfarin (40 mg), som begge metaboliseres af CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) øger ikke den af acetylsalicylsyre (150 mg) forlængede blødningstid.

Sildenafil (50 mg) forstærker ikke den hypotensive effekt af alkohol hos raske frivillige forsøgspersoner med gennemsnitlig C_{max} af alkohol i blodet på 80 mg/dl.

Pooling af følgende klasser af antihypertensiva: Diuretika, beta-blokkere, ACE-hæmmere, angiotensin II antagonist, antihypertensiva (vasodilatorer og centralt virkende), adrenerge neuroblokkere, calciumblokkere og alfa-adrenerge receptorblokkere viste ingen forskel i bivirkningsprofil hos patienter, som tog sildenafil sammenlignet med placebo-behandling. I en særlig interaktionsundersøgelse, hvor sildenafil (100 mg) blev givet sammen med amlodipin til hypertensive patienter, sås en ekstra reduktion i systolisk blodtryk i liggende stilling på 8 mmHg. Den tilsvarende reduktion i diastolisk blodtryk i liggende stilling var 7 mmHg. Disse yderligere blodtryksreduktioner var af samme størrelsesorden, som når sildenafil blev givet alene til raske frivillige forsøgspersoner (se pkt. 5.1).

Sildenafil (100 mg) påvirker ikke steady state farmakokinetikken af HIV-proteasehæmmerne saquinavir og rinatovir, som begge er CYP3A4-substrater.

4.6 Graviditet og amning

VIAGRA er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

I reproduktionsforsøg på rotter og kaniner ses ingen relevante bivirkninger efter oral indgift af sildenafil.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

Da der er rapporteret svimmelhed og ændret syn i kliniske undersøgelser med sildenafil, bør patienter være opmærksomme på, hvordan de reagerer på VIAGRA, inden de kører bil eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

VIAGRAs sikkerhedsprofil er baseret på 8.691 patienter, der er behandlet med de anbefalede doser i 67 placebo-kontrollerede kliniske undersøgelser. De hyppigst rapporterede bivirkninger i kliniske undersøgelser hos sildenafilbehandlede patienter var hovedpine, rødmen, dyspepsi, synsforandringer, næsetilstopning, svimmelhed og synsfarveforvrængning.

I bivirkningsovervågningen efter markedsføringen er der indsamlet bivirkninger i en periode på mere end 9 år. Da det ikke er alle bivirkninger, der er rapporteret til indehaveren af markedsføringstilladelsen, og derfor ikke indgår i sikkerhedsdatabasen, kan frekvensen af disse bivirkninger ikke bestemmes pålideligt.

I tabellen nedenfor er alle medicinsk vigtige bivirkninger, som er opstået i kliniske undersøgelser med en hyppighed større end placebo, anført efter organklasse og frekvens (meget almindelig: $\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1000$).

Derudover er frekvensen af medicinsk vigtige bivirkninger rapporteret efter markedsføring angivet som ikke kendt.

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

Tabel 1: Medicinsk vigtige bivirkninger, som er rapporteret i kontrollerede kliniske undersøgelser med en hyppighed større end placebo samt medicinsk vigtige bivirkninger rapporteret gennem overvågning efter markedsføring.

Organklasse	Bivirkninger
Immunsystemet	
Sjælden	Overfølsomhedsreaktioner
Nervesystemet	
Meget almindelig	Hovedpine
Almindelig	Svimmelhed
Ikke almindelig	Søvnighed, hypæstesi
Sjælden	Cerebrovaskulær hændelse, synkope
Ikke kendt	Transitorisk cerebral iskæmi, krampeanfald, tilbagevendende krampeanfald
Øjne	
Almindelig	Øjenlidelser, synsfarveforvrængning
Ikke almindelig	Sygdom i conjunctiva, øjensygdomme, tåreflådstyrrelser, andre øjenlidelser
Ikke kendt	Non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION), vaskulær okklusion i retina, synsfeltdefekt
Øre og labyrint	
Ikke almindelig	Vertigo, tinnitus
Sjælden	Døvhed*
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Rødmen
Sjælden	Hypertension, hypotension
Hjerte	
Ikke almindelig	Palpitationer, takykardi
Sjælden	Myokardieinfarkt, atrieflimren
Ikke kendt	Ventrikulær arythmi, ustabil angina, pludselig hjertedød
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig	Næsetilstopning
Sjælden	Epistaxis
Mave-tarmkanalen	
Almindelig	Dyspepsi
Ikke almindelig	Opkastning, kvalme, mundtørhed
Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig	Hududslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke almindelig	Myalgi
Det reproduktive system og mammae	
Not known	Priapisme, forlænget erektion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Ikke almindelig	Brystsmerter, træthed
Undersøgelser	
Ikke almindelig	Øget hjerterytme

*Øre og labyrint: Pludselig døvhed. I et lille antal post-marketing forsøg og kliniske forsøg med alle PDE-hæmmere, herunder sildenafil, er der set pludselig nedsættelse eller tab af hørelse.

4.9 Overdosering

I enkelt dosisundersøgelser med frivillige forsøgspersoner med doser op til 800 mg er bivirkningerne de samme, som ses efter lavere doser, men incidensrater og sværhedsgrader er forhøjede. Doser på

200 mg giver ikke øget effekt, men incidensen af bivirkninger (hovedpine, flushing, svimmelhed, dyspepsi, tilstopning af næsen, synsforstyrrelser) øges.

I tilfælde af overdosering bør der gives symptomatisk behandling efter behov. Renal dialyse forventes ikke at øge clearance, da sildenafil er meget bundet til plasmaproteiner og ikke udskilles i urinen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Stoffer anvendt ved erektil dysfunktion. ATC kode GO4B E03

Sildenafil er en oral behandling af erektil dysfunktion, som genopretter nedsat erektil funktion ved at øge blodtilstrømningen til penis på en naturlig måde ved seksuel stimulation.

Den fysiologiske mekanisme bag erektion af penis omfatter frigivelse af nitrogenoxyd (NO) i corpus cavernosum under seksuel stimulation. Nitrogenoxyd aktiverer derefter enzymet guanylatcyklase, hvilket resulterer i øgede koncentrationer af cyklisk guanosinmonofosfat (cGMP), som fører til afslapning af den glatte muskulatur i corpus cavernosum og tillader blodet at strømme til.

Sildenafil er en potent og selektiv hæmmer af cGMP- specifik fosfodiesterase type 5 (PDE5) i corpus cavernosum, hvor PDE5 er ansvarlig for nedbrydningen af cGMP. Sildenafil har en perifer virkningsmekanisme på erektioner. Sildenafil har ingen direkte afslappende effekt på isoleret human corpus cavernosum, men øger kraftigt den afslappende effekt af NO på dette væv.

Når NO/cGMP-vejen er aktiveret, som det sker ved seksuel stimulation, fører sildenafil's hæmning af PDE5 til øgede cGMP-niveauer i corpus cavernosum. Derfor er seksuel stimulation nødvendig for sildenafil's tilsigtede fordelagtige farmakologiske effekt.

In vitro undersøgelser har vist, at sildenafil er selektiv for PDE5, som er involveret i erektionsprocessen. Dets effekt er mere potent for PDE5 end for andre kendte fosfodiesteraser. Selektiviteten er 10 gange højere end for PDE6, som er involveret i lysoverførelsen i retina. Ved den maksimale anbefalede dosis er der en over 80-gange større selektivitet over for PDE1 og mere end 700-gange over for PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 og 11. Især har sildenafil mere end 4.000 gange større selektivitet for PDE5 end for PDE3, den cAMP-specifikke fosfodiesteraseisoform, som er involveret i kontrollen af hjertets kontraktilitet.

2 kliniske undersøgelser var specielt udarbejdet med henblik på at bestemme den tidsramme efter indtagelse, indenfor hvilken sildenafil kunne producere en erektion efter seksuel stimulation. I en penis-pletysmografiundersøgelse (RigiScan) hos fastende patienter var den gennemsnitlige tid til indsættende effekt for dem, som fik erektioner med 60% stivhed (nok til gennemførelse af samleje) 25 minutter (fra 12-37 minutter), når de fik sildenafil. I en anden RigiScan-undersøgelse var sildenafil stadig i stand til at give erektion efter seksuel stimulation 4-5 timer efter dosisindtagelse.

Sildenafil giver let og forbigående fald i blodtrykket, som i størstedelen af tilfældene ikke kan opfattes som klinisk relevant. Det gennemsnitlige maksimale fald i systolisk blodtryk i liggende stilling efter 100 mg sildenafil oralt var 8,4 mmHg. Den tilsvarende forandring i diastolisk blodtryk i liggende stilling var 5,5 mmHg. Disse blodtryksfald svarer til sildenafil's vasodilatatoriske virkning, sandsynligvis som følge af øgede cGMP-niveauer i den glatte muskulatur i karrene. Enkelte orale doser af sildenafil på op til 100 mg bevirkede ingen klinisk relevant virkning på EKG hos raske frivillige forsøgspersoner.

I en klinisk undersøgelse af de hæmodynamiske virkninger efter en enkelt oral dosis på 100 mg sildenafil hos 14 patienter med alvorlig koronararteriesygdom (CAD) (>70% stenoser i mindst 1 koronararterie) faldt det gennemsnitlige hvilende systoliske og diastoliske blodtryk med henholdsvis 7% og 6% sammenlignet med baseline. Gennemsnitlig pulmonalt systolisk blodtryk faldt med 9%. Sildenafil havde ingen virkning på slagvolumen og nedsatte ikke blodcirkulationen gennem de forsnævrede koronararterier.

I en dobbelt-blind, placebo-kontrolleret motions stress undersøgelse, hvori 144 patienter med erektil dysfunktion og stabil angina tog deres sædvanlige medicin mod angina pectoris (undtaget nitrater), blev der ikke set klinisk relevante forskelle i tiden indtil angina blev en begrænsende faktor for sildenafil sammenlignet med placebo.

Lette og forbigående forskelle i evnen til at skelne farver (blå/grøn) er set hos nogle individer ved hjælp af Farnsworth-Munsell 100 nuance test 1 time efter en dosis på 100 mg dog uden synlig effekt 2 timer efter indtagelse. Den postulerede mekanisme bag denne forandring i farveskelnen skyldes en hæmning af PDE6, som er involveret i lysoverførelsen i retina. Sildenafil har ingen effekt på skarpsyn eller kontrastfølsomhed. I en mindre, placebo-kontrolleret undersøgelse hos patienter med dokumenteret tidlig aldersrelateret makuløs degenerering (n=9) viste sildenafil (100 mg enkeltdosis) ingen signifikante ændringer i udførte visuelle test (visuel skarphed, Amsler-kort, farveskelnen ved simuleret trafiklys, Humphrey perimenter og fotostress).

Der var ingen effekt på spermiemotilitet eller -morfologi efter indgift af en enkelt oral dosis sildenafil 100 mg hos raske forsøgspersoner.

Yderligere oplysninger om kliniske undersøgelser

I kliniske undersøgelser blev sildenafil givet til mere end 8.000 patienter mellem 19 og 87 år. Følgende patientgrupper var repræsenteret: Ældre (19,9%), patienter med hypertension (30,9%), diabetes mellitus (20,3%), iskæmisk hjertesygdom (5,8%), hyperlipidæmi (19,8%), rygmarskade (0,6%), depression (5,2%), transuretral resektion af prostata (TURP) (3,7%), radikal prostatektomi (3,3%). Følgende grupper var ikke tilstrækkeligt repræsenteret eller var ekskluderet fra kliniske undersøgelser: Patienter med bækkenindgreb, patienter i behandling med radioterapi, patienter med alvorlig nyre- eller leverinsufficiens og patienter med visse hjerte-karsygdomme (se pkt. 4.3).

I fastdosisundersøgelser var den del af patienterne, som rapporterede, at behandlingen forbedrede deres erektioner 62% (25 mg), 74% (50 mg) og 82% (100 mg) sammenlignet med 25% på placebo. I kontrollerede kliniske undersøgelser var antallet af patienter, som afbrød behandlingen lav og svarende til placebo.

Baseret på alle undersøgelser har følgende procentdele af patienterne rapporteret om forbedring efter behandling med sildenafil: Psykogen erektil dysfunktion (84%), blandet erektil dysfunktion (77%), organisk erektil dysfunktion (68%), ældre (67%), diabetes mellitus (59%), iskæmisk hjertesygdom (69%), hypertension (68%), TURP (61%), radikal prostatektomi (43%), rygmarskade (83%), depression (75%). Sikkerhed og effekt af sildenafil fastholdes i langtidsundersøgelser.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:

Sildenafil absorberes hurtigt. Maksimale plasmakoncentrationer nås inden for 30-120 minutter (gennemsnitlig 60 minutter) efter oral indgift i fastende tilstand. Den gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed er 41% (fra 25-63%). Oral indgift af sildenafil øger AUC og C_{max} proportionalt med dosis over det anbefalede dosisområde (25-100 mg).

Ved indgift af sildenafil sammen med føde reduceres absorptions hastigheden med en gennemsnitlig forsinkelse i t_{max} på 60 minutter og en gennemsnitlig sænkning af C_{max} på 29%.

Distribution:

Det gennemsnitlige steady state fordelingsvolumen (V_d) for sildenafil er 105 l, hvilket tyder på fordeling i vævet. Efter en enkelt oral dosis på 100 mg er den gennemsnitlige maksimale totale plasmakoncentration af sildenafil ca. 440 ng/ml (CV 40%). Da 96% af sildenafil (og dets væsentligste cirkulerende N-desmethylmetabolit) er bundet til plasmaproteiner, resulterer dette i den gennemsnitlige frie plasmakoncentration af sildenafil på ca. 18 ng/ml (38 nM). Proteinbindingen er uafhængig af de totale stofkoncentrationer.

Hos raske forsøgspersoner, som fik sildenafil (100 mg som enkelt dosis), fandtes mindre end 0,0002% (gennemsnitlig 188 ng) af indgivet dosis i ejakulatet 90 minutter efter indgift.

Metabolisme:

Sildenafil metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4 (primær vej) og CYP2C9 (sekundær vej) mikrosomale leverisoenzymer. Den væsentligste cirkulerende metabolit er resultatet af en N-demetylering af sildenafil. Denne metabolit har en fosfodiesteraseaktivitetsprofil svarende til sildenafil og en *in vitro* styrke over for PDE5 på ca. 50% af moderstoffet. Plasmakoncentrationerne af denne metabolit er ca. 40% af sildenafiles. N-desmethylmetabolitten metaboliseres yderligere med en halveringstid på ca. 4 timer.

Udskillelse:

Sildenafiles totale kropsclearance er 41 l/t med en deraf følgende halveringstid på 3-5 timer. Efter enten oral eller intravenøs indgift udskilles sildenafil som metabolitter hovedsageligt i fæces (ca. 80% af indgivet oral dosis) og i mindre grad i urinen (ca. 13% af indgivet oral dosis).

Farmakokinetik hos særlige patientgrupper

Ældre:

Hos raske ældre frivillige forsøgspersoner (65 år og derover) ses en reduceret clearance af sildenafil, som medfører ca. 90% højere plasmakoncentration af sildenafil og den aktive N-desmethylmetabolit, sammenlignet med yngre frivillige forsøgspersoner (18-45 år). Som følge af aldersforskelle i plasmaproteinbindingen er den tilsvarende stigning i plasmakoncentration af fri sildenafil ca. 40%.

Nyreinsufficiens:

Hos frivillige forsøgspersoner med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance = 30-80 ml/min) ændres farmakokinetikken ikke efter en enkelt oral dosis på 50 mg. Gennemsnitlig AUC og C_{max} af N-desmethylmetabolitten øges med henholdsvis 126% og 73% sammenlignet med frivillige forsøgspersoner med samme alder uden nedsat nyrefunktion. På grund af høj interpersonvariabilitet er disse forskelle imidlertid ikke statistisk signifikante. Hos frivillige forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) reduceres sildenafil-clearance, hvilket fører til gennemsnitlige stigninger i AUC og C_{max} på henholdsvis 100% og 88% sammenlignet med forsøgspersoner i samme alderskategori uden nedsat nyrefunktion. Herudover er AUC og C_{max} -værdierne for N-desmethylmetabolitten signifikant forhøjede, henholdsvis 79% og 200%.

Leverinsufficiens:

Hos frivillige forsøgspersoner med let til moderat levercirrhose (Child-Pugh A og B) reduceres sildenafiles clearance, hvilket giver stigninger i AUC (84%) og C_{max} (47%) sammenlignet med frivillige forsøgspersoner i samme alderskategori uden leverinsufficiens. Farmakokinetikken af sildenafil er ikke undersøgt hos patienter med alvorlig leverinsufficiens.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De præ-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne:

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
calciumhydrogenfosfat (vandfrit)
croscarmellosenatrium
magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose
titandioxid (E171)
lactose
triacetin
indigotin I (E132)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballage og pakningsstørrelser

PVC/aluminium folie blisterplader i kartoner med 2, 4, 8 eller 12 tabletter eller i en sekundær varmforsøget kortpakning. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktions og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/077/006-008
EU/1/98/077/14
EU/1/98/077/016-019

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 14. september 1998

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside: <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VIAGRA 100 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 100 mg sildenafil som citrat.

Hjælpestoffer: lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

Blå, runde rhombeformede tabletter, mærket "PFIZER" på den ene side og "VGR 100" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af mænd med erektil dysfunktion, hvilket er manglende evne til at opnå eller vedligeholde en erektion af penis, som er tilstrækkelig til tilfredsstillende seksuel aktivitet.

Seksuel stimulation er nødvendig for at VIAGRA kan virke.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Oral anvendelse.

Anvendelse hos voksne:

Den anbefalede dosis er 50 mg, som tages efter behov cirka 1 time før seksuel aktivitet. På basis af effekt og tolerance kan dosis øges til 100 mg eller sænkes til 25 mg. Den anbefalede maksimale dosis er 100 mg. Den anbefalede maksimale dosisfrekvens er 1 gang i døgnet. Hvis VIAGRA indtages sammen med føde, kan virkningens indtræden forsinkes i forhold til indtagelse under fastende forhold (se pkt. 5.2).

Anvendelse hos ældre:

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre.

Anvendelse hos patienter med nedsat nyrefunktion:

Dosisanbefalingerne under "Anvendelse hos voksne" gælder for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance = 30-80 ml/min.).

Da sildenafil clearance er nedsat hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min.) kan en 25 mg dosis overvejes. Vurderet ud fra effekt og tolerance kan dosis øges til 50 mg og 100 mg.

Anvendelse hos patienter med nedsat leverfunktion:

Da sildenafil clearance er nedsat hos patienter med leverinsufficiens (f.eks. cirrhose) kan en 25 mg dosis overvejes. Vurderet ud fra effekt og tolerance kan dosis øges til 50 mg og 100 mg.

Anvendelse hos børn og unge:

VIAGRA er ikke beregnet til personer under 18 år.

Anvendelse hos patienter, som får anden medicin:

Med undtagelse af ritonavir, som ikke bør gives samtidig med sildenafil (se pkt. 4.4) bør en startdosis på 25 mg overvejes til patienter i samtidig behandling med andre CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.5).

For at reducere muligheden for udvikling af postural hypotension bør patienter være stabile på alfa-blokkere, før sildenafilbehandling initieres. Derudover bør initiering af sildenafil i en dosis på 25 mg overvejes (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

I overensstemmelse med dets kendte virkninger på nitrogenoxid/cyklisk guanosinmonofosfat (cGMP)-vejen (se pkt. 5.1) er det vist, at sildenafil potenserer nitraters hypotensive effekt, hvorfor indgift sammen med nitrogenoxid-donorer (som amylnitrit) eller enhver form for nitrater derfor er kontraindiceret.

Stoffer til behandling af erektil dysfunktion, inklusive sildenafil, bør ikke anvendes af mænd, som frarådes seksuel aktivitet (f.eks. patienter med alvorlige kardiovaskulære lidelser som ustabil angina pectoris eller alvorligt hjertesvigt).

VIAGRA er kontraindiceret til patienter, som på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) har nedsættelse af synet på det ene øje. Kontraindikationen gælder uanset om synsnedsættelsen opstod i forbindelse med brug af PDE5-hæmmere eller ej (se pkt. 4.4).

Sikkerheden af sildenafil er ikke undersøgt i følgende patientundergrupper, og dets anvendelse er derfor kontraindiceret: Alvorlig leverinsufficiens, hypotension (blodtryk under 90/50 mmHg), nyligt overstået stroke eller hjerteinfarkt og kendte arvelige degenerative sygdomme i retina som retinitis pigmentosa (et mindretal af disse patienter har arvelige sygdomme i nethindens fosfodiesteraser).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sygdomshistorie bør gennemgås, og en objektiv undersøgelse foretages for at stille diagnosen erektil dysfunktion og mulige underliggende årsager skal fastslås, før farmakologisk behandling overvejes.

Inden påbegyndelse af nogen som helst form for behandling af erektil dysfunktion bør lægen undersøge patientens kardiovaskulære tilstand, fordi der er en vis kardial risiko forbundet med seksuel aktivitet. Sildenafil har vasodilatatoriske egenskaber, som resulterer i lette og forbigående fald i blodtrykket (se pkt. 5.1). Før ordination af sildenafil bør lægen omhyggeligt overveje, om patienter med visse underliggende tilstande vil kunne blive påvirket på uønsket måde af den vasodilatatoriske virkning, specielt i forbindelse med seksuel aktivitet. Patienter med øget følsomhed over for vasodilatorer omfatter patienter med obstruktion af venstresidig ventrikulær udløb (f.eks. aorta stenose, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati) eller patienter med det sjældne syndrom multipel systematrofi, som manifesterer sig som alvorligt nedsat autonom kontrol af blodtrykket.

Viagra forstærker nitraters hypotensive effekt (se pkt. 4.3).

Efter markedsføringen er der i forbindelse med brugen af VIAGRA rapporteret alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusiv myokardieinfarkt, ustabil angina pectoris, pludselig hjertedød, ventrikulær arytmi, cerebrovaskulær blødning, transitorisk cerebral iskæmi, hypertension og hypotension. Hovedparten af disse patienter havde allerede eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer. Mange hændelser er rapporteret som opstået under eller kort tid efter samleje. Få hændelser er rapporteret som opstået kort tid efter brugen af VIAGRA uden seksuel aktivitet. Det er ikke muligt at fastslå, om disse hændelser er relateret direkte til disse faktorer eller andre faktorer.

Præparater til behandling af erektil dysfunktion, inklusive sildenafil, bør anvendes med forsigtighed hos patienter med anatomisk deformitet af penis (som f.eks. vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronie's sygdom), eller hos patienter med lidelser, som kan prædisponere til priapisme (som f.eks. seglcelleanæmi, multipelt myelom eller leukæmi).

Sikkerhed og effekt af kombinationer af sildenafil og andre behandlinger af erektil dysfunktion er ikke undersøgt. Anvendelse af sådanne kombinationer anbefales derfor ikke.

Der er rapporteret synsdefekter og tilfælde af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) i forbindelse med indtagelse af sildenafil og andre PDE5-hæmmere. Patienten skal informeres om, at han skal stoppe med at tage VIAGRA og omgående konsultere en læge, hvis der pludseligt opstår synsdefekt (se pkt. 4.3).

Samtidig indgift af sildenafil og ritonavir anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Forsigtighed tilrådes, når sildenafil gives til patienter, der tager alfa-blokkere, da samtidig administration hos få følsomme individer kan føre til symptomatisk hypotension (se pkt. 4.5). Det er mest sandsynligt, at dette indtræder inden for 4 timer efter indtagelse af sildenafilens dosis. For at reducere muligheden for udvikling af postural hypotension bør patienter være hæmodynamisk stabile på alfa-blokker-behandling, før sildenafil-behandling initieres. Initiering af sildenafil i en dosis på 25 mg bør overvejes (se pkt. 4.2). Derudover bør lægen informere patienten om, hvad der skal gøres i tilfælde af, at posturale hypotensive symptomer opstår.

Undersøgelser med humane blodplader indikerer, at sildenafil forstærker den antiaggregatoriske effekt af natriumnitroprussid *in vitro*. Der findes ingen oplysninger om sikkerhed ved indgift af sildenafil hos patienter med blødningsforstyrrelser eller aktivt peptisk mavesår. Derfor bør sildenafil kun gives til disse patienter efter omhyggeligt at have opvejet fordele mod risici.

VIAGRA tablettens filmovertræk indeholder lactose. VIAGRA bør derfor ikke anvendes til mænd med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

VIAGRA er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkninger af andre præparater på sildenafil

In vitro undersøgelser:

Sildenafilens metabolisme finder overvejende sted via cytokrom P450 (CYP) isoformer 3A4 (primær vej) og 2C9 (sekundær vej). Derfor kan hæmmere af disse isoenzymer nedsætte clearance af sildenafil.

In vivo undersøgelser:

Populationsfarmakokinetiske analyser af kliniske undersøgelsesdata tyder på en reduktion af sildenafilens clearance ved indgift sammen med CYP3A4-hæmmere (som f.eks. ketoconazol, erythromycin, cimetidin). Skønt der ikke ses en øget incidens af bivirkninger hos disse patienter, når sildenafil gives sammen med CYP3A4-hæmmere, bør en startdosis på 25 mg overvejes.

Samtidig indgift med HIV-proteasehæmmeren, ritonavir, som er en meget potent P450-hæmmer, ved steady state (500 mg 2 gange dagligt) og enkeltdosis af sildenafil (100 mg) gav en stigning i sildenafilens C_{max} på 300% (4 gange) og en stigning i sildenafilens plasma AUC på 1.000% (11 gange). Efter 24 timer er sildenafilens plasmaniveauer stadig ca. 200 ng/ml sammenlignet med ca. 5 ng/ml, når sildenafil bliver givet alene. Dette er i overensstemmelse med ritonavirs udtalte virkning på et bredt udvalg af P450-substrater. Sildenafil har ingen virkning på ritonavirs farmakokinetik. Baseret på resultaterne af disse farmakokinetiske undersøgelser anbefales samtidig indgift af sildenafil og ritonavir ikke (se pkt. 4.4) og den samlede dosis for sildenafil bør under ingen omstændigheder overstige 25 mg inden for 48 timer.

Samtidig indgift med HIV-proteasehæmmeren saquinavir, en CYP3A4-hæmmer, ved steady state (1200 mg 3 gange dagligt) og enkeltdosis sildenafil (100 mg) gav en stigning i sildenafils C_{\max} på 140% og en stigning i sildenafils plasma AUC på 210%. Sildenafil har ingen virkning på saquinavirs farmakokinetik (se pkt. 4.2). Stærkere CYP3A4-hæmmere, som ketokonazol og itraconazol, forventes at have større effekt.

Ved indgift af en enkeltdosis sildenafil 100 mg sammen med erythromycin, en specifik CYP3A4-hæmmer, i steady state (500 mg 2 gange dagligt i 5 dage) sås en 182% stigning i optagelsen af sildenafil (AUC). Hos normale raske mandlige frivillige forsøgspersoner var der for azithromycin (500 mg dagligt i 3 dage) ingen tegn på ændringer af AUC, C_{\max} , t_{\max} , eliminationshastighedskonstanten eller efterfølgende halveringstid for sildenafil eller dets væsentligste cirkulerende metabolit. Hos raske frivillige forsøgspersoner gav cimetidin (800 mg), en cytokrom P450-hæmmer og ikke specifik CYP3A4-hæmmer en 56% stigning i plasmakoncentrationer af sildenafil ved indgift sammen med sildenafil (50 mg).

Grapefrugtjuice er en svag CYP3A4-hæmmer af tarmvæggens metabolisme, og kan give en mindre stigning i plasmakoncentrationen af sildenafil.

Enkeltdoser af antacida (magnesiumhydroxid/aluminiumhydroxid) påvirkede ikke biotilgængeligheden af sildenafil.

Skønt der ikke er foretaget specifikke interaktionsundersøgelser for alle lægemidler, viste populationsfarmakokinetiske analyser, at sildenafils farmakokinetik ikke blev påvirket ved samtidig indgift med CYP2C9-hæmmere (som tolbutamid, warfarin, fenytoin), CYP2D6-hæmmere (som selektive serotonin re-uptake hæmmere, tricykliske antidepressiva), tiazider og beslægtede diuretika, loop- og kaliumbesparende diuretika, ACE-hæmmere, calciumblokkere, beta-adrenerge receptorantagonister eller stoffer, som inducerer CYP450-metabolisme (som rifampicin, barbiturater).

Nicorandil er en hybrid af kaliumkanalaktivator og nitrat. På grund af nitratkomponenten har det potentiale for alvorlig interaktion med sildenafil.

Virksomheder af sildenafil på andre præparater

In vitro undersøgelser:

Sildenafil er en svag hæmmer af cytokrom P450-isoformer 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu\text{M}$). Med sildenafils maksimale plasmakoncentrationer på ca. $1 \mu\text{M}$ efter anbefalede doser, er det usandsynligt, at VIAGRA vil ændre clearance af substrater af disse isoenzymer.

Der er ingen data vedrørende interaktion af sildenafil og ikke specifikke fosfodiesterasehæmmere, så som teofyllin eller dipyridamol.

In vivo undersøgelser:

I overensstemmelse med sildenafils kendte effekt på nitrogenoxid/cGMP-vejen (se pkt. 5.1) har sildenafil vist sig at forstærke den hypotensive effekt af nitrater. Samtidig anvendelse af nitrogenoxid-donorer eller nitrater i en hvilken som helst form er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af sildenafil hos patienter, der er i alfa-blokker-behandling, kan hos få følsomme individer føre til symptomatisk hypotension. Det er mest sandsynligt, at dette indtræder inden for 4 timer efter indtagelse af sildenafildosen (se pkt. 4.2 og 4.4). I 3 specifikke lægemiddel-lægemiddel interaktionsundersøgelser blev alfa-blokkeren doxazosin (4 mg og 8 mg) og sildenafil (25 mg, 50 mg eller 100 mg) anvendt samtidigt hos patienter med benign prostatahyperplasi (BPH) stabiliseret på doxazosinbehandling. Hos disse studiepopulationer ses gennemsnitlig ekstra reduktioner i det systoliske og diastoliske blodtryk i liggende stilling på henholdsvis 7/7 mmHg, 9/5 mmHg og 8/4 mmHg, og gennemsnitlig ekstra reduktioner i blodtryk i stående stilling på henholdsvis 6/6 mmHg, 11/4 mmHg og 4/5 mmHg. Når sildenafil og doxazosin gives samtidigt til patienter, der er stabiliseret på doxazosinbehandling, ses af og til rapporter, hvor patienter oplever symptomatisk postural hypotension. Disse rapporter omfatter svimmelhed og uklarhed, men ikke synkope.

Der ses ingen signifikante interaktioner ved indgift af sildenafil (50 mg) sammen med tolbutamid (250 mg) eller warfarin (40 mg), som begge metaboliseres af CYP2C9.

Sildenafil (50 mg) øger ikke den af acetylsalicylsyre (150 mg) forlængede blødningstid.

Sildenafil (50 mg) forstærker ikke den hypotensive effekt af alkohol hos raske frivillige forsøgspersoner med gennemsnitlig C_{max} af alkohol i blodet på 80 mg/dl.

Pooling af følgende klasser af antihypertensiva: Diuretika, beta-blokkere, ACE-hæmmere, angiotensin II antagonist, antihypertensiva (vasodilatorer og centralt virkende), adrenerge neuroblokkere, calciumblokkere og alfa-adrenerge receptorblokkere viste ingen forskel i bivirkningsprofil hos patienter, som tog sildenafil sammenlignet med placebo-behandling. I en særlig interaktionsundersøgelse, hvor sildenafil (100 mg) blev givet sammen med amlodipin til hypertensive patienter, sås en ekstra reduktion i systolisk blodtryk i liggende stilling på 8 mmHg. Den samme reduktion i diastolisk blodtryk i liggende stilling var 7 mmHg. Disse yderligere blodtryksreduktioner var af tilsvarende størrelsesorden, som når sildenafil blev givet alene til raske frivillige forsøgspersoner (se pkt. 5.1).

Sildenafil (100 mg) påvirker ikke steady state farmakokinetikken af HIV-proteasehæmmerne saquinavir og rinatovir, som begge er CYP3A4-substrater.

4.6 Graviditet og amning

VIAGRA er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

I reproduktionsforsøg på rotter og kaniner ses ingen relevante bivirkninger efter oral indgift af sildenafil.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af indflydelsen på evnen til at føre bil eller betjene maskiner.

Da der er rapporteret svimmelhed og ændret syn i kliniske undersøgelser med sildenafil, bør patienter være opmærksomme på, hvordan de reagerer på VIAGRA, inden de kører bil eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

VIAGRAs sikkerhedsprofil er baseret på 8.691 patienter, der er behandlet med de anbefalede doser i 67 placebo-kontrollerede kliniske undersøgelser. De hyppigst rapporterede bivirkninger i kliniske undersøgelser hos sildenafilbehandlede patienter var hovedpine, rødmen, dyspepsi, synsforandringer, næsetilstopning, svimmelhed og synsfarveforvrængning.

I bivirkningsovervågningen efter markedsføringen er der indsamlet bivirkninger i en periode på mere end 9 år. Da det ikke er alle bivirkninger, der er rapporteret til indehaveren af markedsføringstilladelsen, og derfor ikke indgår i sikkerhedsdatabasen, kan frekvensen af disse bivirkninger ikke bestemmes pålideligt.

I tabellen nedenfor er alle medicinsk vigtige bivirkninger, som er opstået i kliniske undersøgelser med en hyppighed større end placebo, anført efter organklasse og frekvens (meget almindelig: $\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ og $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ og $< 1/1000$).

Derudover er frekvensen af medicinsk vigtige bivirkninger rapporteret efter markedsføring angivet som ikke kendt.

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

Tabel 1: Medicinsk vigtige bivirkninger, som er rapporteret i kontrollerede kliniske undersøgelser med en hyppighed større end placebo samt medicinsk vigtige bivirkninger rapporteret gennem overvågning efter markedsføring.

Organklasse	Bivirkninger
Immunsystemet	
Sjælden	Overfølsomhedsreaktioner
Nervesystemet	
Meget almindelig	Hovedpine
Almindelig	Svimmelhed
Ikke almindelig	Søvnighed, hypæstesi
Sjælden	Cerebrovaskulær hændelse, synkope
Ikke kendt	Transitorisk cerebral iskæmi, krampeanfald, tilbagevendende krampeanfald
Øjne	
Almindelig	Øjenlidelser, synsfarveforvrængning
Ikke almindelig	Sygdom i conjunctiva, øjensygdomme, tåreflådstyrrelser, andre øjenlidelser
Ikke kendt	Non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION), vaskulær okklusion i retina, synsfeltdefekt
Øre og labyrint	
Ikke almindelig	Vertigo, tinnitus
Sjælden	Døvhed*
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Rødmen
Sjælden	Hypertension, hypotension
Hjerte	
Ikke almindelig	Palpitationer, takykardi
Sjælden	Myokardieinfarkt, atrieflimren
Ikke kendt	Ventrikulær arythmi, ustabil angina, pludselig hjertedød
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig	Næsetilstopning
Sjælden	Epistaxis
Mave-tarmkanalen	
Almindelig	Dyspepsi
Ikke almindelig	Opkastning, kvalme, mundtørhed
Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig	Hududslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke almindelig	Myalgi
Det reproduktive system og mammae	
Not known	Priapisme, forlænget erektion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Ikke almindelig	Brystsmerter, træthed
Undersøgelser	
Ikke almindelig	Øget hjerterytme

*Øre og labyrint: Pludselig døvhed. I et lille antal post-marketing forsøg og kliniske forsøg med alle PDE-hæmmere, herunder sildenafil, er der set pludselig nedsættelse eller tab af hørelse.

4.9 Overdosering

I enkelt dosisundersøgelser med frivillige forsøgspersoner med doser op til 800 mg er bivirkningerne de samme, som ses efter lavere doser, men incidensrater og sværhedsgrader er forhøjede. Doser på

200 mg giver ikke øget effekt, men incidensen af bivirkninger (hovedpine, flushing, svimmelhed, dyspepsi, tilstopning af næsen, synsforstyrrelser) øges.

I tilfælde af overdosering bør der gives symptomatisk behandling efter behov. Renal dialyse forventes ikke at øge clearance, da sildenafil er meget bundet til plasmaproteiner og ikke udskilles i urinen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Stoffer anvendt ved erektil dysfunktion. ATC kode GO4B E03

Sildenafil er en oral behandling af erektil dysfunktion, som genopretter nedsat erektil funktion ved at øge blodtilstrømningen til penis på en naturlig måde ved seksuel stimulation.

Den fysiologiske mekanisme bag erektion af penis omfatter frigivelse af nitrogenoxyd (NO) i corpus cavernosum under seksuel stimulation. Nitrogenoxyd aktiverer derefter enzymet guanylatcyklase, hvilket resulterer i øgede koncentrationer af cyklisk guanosinmonofosfat (cGMP), som fører afslapning af den glatte muskulatur i corpus cavernosum og tillader blodet at strømme til.

Sildenafil er en potent og selektiv hæmmer af cGMP-specifik fosfodiesterase type 5 (PDE5) i corpus cavernosum, hvor PDE5 er ansvarlig for nedbrydningen af cGMP. Sildenafil har en perifer virkningsmekanisme på erektioner. Sildenafil har ingen direkte afslappende effekt på isoleret human corpus cavernosum, men øger kraftigt den afslappende effekt af NO på dette væv.

Når NO/cGMP-vejen er aktiveret, som det sker ved seksuel stimulation, fører sildenafiles hæmning af PDE5 til øgede cGMP-niveauer i corpus cavernosum. Derfor er seksuel stimulation nødvendig for sildenafiles tilsigtede fordelagtige farmakologiske effekt.

In vitro undersøgelser har vist, at sildenafil er selektiv for PDE5, som er involveret i erektionsprocessen. Dets effekt er mere potent for PDE5 end for andre kendte fosfodiesteraser. Selektiviteten er 10 gange højere end for PDE6, som er involveret i lysoverførelsen i retina. Ved den maksimale anbefalede dosis er der en over 80-gange større selektivitet over for PDE1 og mere end 700-gange over for PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 og 11. Især har sildenafil mere end 4.000 gange større selektivitet for PDE5 end for PDE3, den cAMP-specifikke fosfodiesteraseisoform, som er involveret i kontrollen af hjertets kontraktilitet.

2 kliniske undersøgelser var specielt udarbejdet med henblik på at bestemme den tidsramme efter indtagelse, indenfor hvilken sildenafil kunne producere en erektion efter seksuel stimulation. I en penis-pletysmografiundersøgelse (RigiScan) hos fastende patienter var den gennemsnitlige tid til indsættende effekt for dem, som fik erektioner med 60% stivhed (nok til gennemførelse af samleje) 25 minutter (fra 12-37 minutter), når de fik sildenafil. I en anden RigiScan-undersøgelse var sildenafil stadig i stand til at give erektion efter seksuel stimulation 4-5 timer efter dosisindtagelsen.

Sildenafil giver let og forbigående fald i blodtrykket, som i størstedelen af tilfældene ikke kan opfattes som klinisk relevant. Det gennemsnitlige maksimale fald i systolisk blodtryk i liggende stilling efter 100 mg sildenafil oralt var 8,4 mmHg. Den tilsvarende forandring i diastolisk blodtryk i liggende stilling var 5,5 mmHg. Disse blodtryksfald svarer til sildenafiles vasodilatatoriske virkning, sandsynligvis som følge af øgede cGMP-niveauer i den glatte muskulatur i karrene. Enkelte orale doser af sildenafil på op til 100 mg bevirkede ingen klinisk relevant virkning på EKG hos raske frivillige forsøgspersoner.

I en klinisk undersøgelse af de hæmodynamiske virkninger efter en enkelt oral dosis på 100 mg sildenafil hos 14 patienter med alvorlig koronararteriesygdom (CAD) (>70% stenoser i mindst 1 koronararterie) faldt det gennemsnitlige hvilende systoliske og diastoliske blodtryk med henholdsvis 7% og 6% sammenlignet med baseline. Gennemsnitlig pulmonalt systolisk blodtryk faldt med 9%. Sildenafil havde ingen virkning på slagvolumen og nedsatte ikke blodcirkulationen gennem de forsnævrede koronararterier.

I en dobbelt-blind, placebo-kontrolleret motions-stress-undersøgelse, hvori 144 patienter med erektil dysfunktion og stabil angina tog deres sædvanlige medicin mod angina pectoris (undtaget nitrater), blev der ikke set klinisk relevante forskelle i tiden indtil angina blev en begrænsende faktor for sildenafil sammenlignet med placebo.

Lette og forbigående forskelle i evnen til at skelne farver (blå/grøn) er set hos nogle individer ved hjælp af Farnsworth-Munsell 100 nuance test 1 time efter en dosis på 100 mg dog uden synlig effekt 2 timer efter indtagelse. Den postulerede mekanisme bag denne forandring i farveskelen skyldes en hæmning af PDE6, som er involveret i lysoverførelsen i retina. Sildenafil har ingen effekt på skarpsyn eller kontrastfølsomhed. I en mindre, placebo-kontrolleret undersøgelse hos patienter med dokumenteret tidlig aldersrelateret makuløs degenerering (n=9) viste sildenafil (100 mg enkeltdosis) ingen signifikante ændringer i udførte visuelle test (visuel skarphed, Amsler-kort, farveskelen ved simuleret trafiklys, Humphrey perimenter og fotostress).

Der var ingen effekt på spermiemotilitet eller –morfologi efter indgift af en enkelt oral dosis sildenafil 100 mg hos raske forsøgspersoner.

Yderligere oplysninger om kliniske undersøgelser

I kliniske undersøgelser blev sildenafil givet til mere end 8.000 patienter mellem 19 og 87 år. Følgende patientgrupper var repræsenteret: Ældre (19,9%), patienter med hypertension (30,9%), diabetes mellitus (20,3%), iskæmisk hjertesygdom (5,8%), hyperlipidæmi (19,8%), rygmarvsskade (0,6%), depression (5,2%), transuretral resektion af prostata (TURP) (3,7%), radikal prostatektomi (3,3%).

Følgende grupper var ikke tilstrækkeligt repræsenteret eller var ekskluderet fra kliniske undersøgelser: patienter med bækkenindgreb, patienter i behandling med radioterapi, patienter med alvorlig nyre- eller leverinsufficiens og patienter med visse hjerte-karsygdomme (se pkt. 4.3).

I fastdosisundersøgelser var den del af patienterne, som rapporterede, at behandlingen forbedrede deres erektioner 62% (25 mg), 74% (50 mg) og 82% (100 mg) sammenlignet med 25% på placebo. I kontrollerede kliniske undersøgelser var antallet af patienter, som afbrød behandlingen lav og svarende til placebo.

Baseret på alle undersøgelser har følgende procentdele af patienterne rapporteret om forbedring efter behandling med sildenafil: Psykogen erektil dysfunktion (84%), blandet erektil dysfunktion (77%), organisk erektil dysfunktion (68%), ældre (67%), diabetes mellitus (59%), iskæmisk hjertesygdom (69%), hypertension (68%), TURP (61%), radikal prostatektomi (43%), rygmarvsskade (83%), depression (75%). Sikkerhed og effekt af sildenafil fastholdes i langtidsundersøgelser.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:

Sildenafil absorberes hurtigt. Maksimale plasmakoncentrationer nås inden for 30-120 minutter (gennemsnitlig 60 minutter) efter oral indgift i fastende tilstand. Den gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed er 41% (fra 25-63%). Oral indgift af sildenafil øger AUC og C_{max} proportionalt med dosis over det anbefalede dosisområde (25-100 mg).

Ved indgift af sildenafil sammen med føde reduceres absorptions hastigheden med en gennemsnitlig forsinkelse i t_{max} på 60 minutter og en gennemsnitlig sænkning af C_{max} på 29%.

Distribution:

Det gennemsnitlige steady state fordelingsvolumen (V_d) for sildenafil er 105 l, hvilket tyder på fordeling i vævet. Efter en enkelt oral dosis på 100 mg er den gennemsnitlige maksimale totale plasmakoncentration af sildenafil ca. 440 ng/ml (CV 40%). Da 96% af sildenafil (og dets væsentligste cirkulerende N-desmethylmetabolit) er bundet til plasmaproteiner, resulterer dette i den gennemsnitlige frie plasmakoncentration af sildenafil på ca. 18 ng/ml (38 nM). Proteinbindingen er uafhængig af de totale stofkoncentrationer.

Hos raske forsøgspersoner, som fik sildenafil (100 mg som enkeltdosis), fandtes mindre end 0,0002% (gennemsnitlig 188 ng) af indgivet dosis i ejakulatet 90 minutter efter indgift.

Metabolisme:

Sildenafil metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4 (primær vej) og CYP2C9 (sekundær vej) mikrosomale leverisoenzymer. Den væsentligste cirkulerende metabolit er resultatet af en N-demetylering af sildenafil. Denne metabolit har en fosfodiesteraseselektivitetsprofil svarende til sildenafil og en *in vitro* styrke over for PDE5 på ca. 50% af moderstoffet. Plasmakoncentrationerne af denne metabolit er ca. 40% af sildenafiles. N-desmethylmetabolitten metaboliseres yderligere med en halveringstid på ca. 4 timer.

Udskillelse:

Sildenafiles totale kropsclearance er 41 l/t med en deraf følgende halveringstid på 3-5 timer. Efter enten oral eller intravenøs indgift udskilles sildenafil som metabolitter hovedsageligt i fæces (ca. 80% af indgivet oral dosis) og i mindre grad i urinen (ca. 13% af indgivet oral dosis).

Farmakokinetik hos særlige patientgrupper

Ældre:

Hos raske ældre frivillige forsøgspersoner (65 år og derover) ses en reduceret clearance af sildenafil, som medfører ca. 90% højere plasmakoncentration af sildenafil og den aktive N-desmethylmetabolit, sammenlignet med yngre frivillige forsøgspersoner (18-45 år). Som følge af aldersforskelle i plasmaproteinbindingen er den tilsvarende stigning i plasmakoncentration af fri sildenafil ca. 40%.

Nyreinsufficiens:

Hos frivillige forsøgspersoner med let til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance = 30-80 ml/min) ændres farmakokinetikken ikke efter en enkelt oral dosis på 50 mg. Gennemsnitlig AUC og C_{\max} af N-desmethylmetabolitten øges med henholdsvis 126% og 73% sammenlignet med frivillige forsøgspersoner med samme alder uden nedsat nyrefunktion. På grund af høj interpersonvariabilitet er disse forskelle imidlertid ikke statistisk signifikante. Hos frivillige forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) reduceres sildenafil-clearance, hvilket fører til gennemsnitlige stigninger i AUC og C_{\max} på henholdsvis 100% og 88% sammenlignet med forsøgspersoner i samme alderskategori uden nedsat nyrefunktion. Herudover er AUC og C_{\max} -værdierne for N-desmethylmetabolitten signifikant forhøjede, henholdsvis 79% og 200%.

Leverinsufficiens:

Hos frivillige forsøgspersoner med let til moderat levercirrhose (Child-Pugh A og B) reduceres sildenafiles clearance, hvilket giver stigninger i AUC (84%) og C_{\max} (47%) sammenlignet med frivillige forsøgspersoner i samme alderskategori uden leverinsufficiens. Farmakokinetikken af sildenafil er ikke undersøgt hos patienter med alvorlig leverinsufficiens.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De præ-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne:

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
calciumhydrogenfosfat (vandfrit)
croscarmellosenatrium
magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose
titandioxid (E171)
lactose
triacetin
indigotin I (E132)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballage og pakningsstørrelser

PVC/aluminium folie blisterplader i kartoner med 2, 4, 8 eller 12 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktions- og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/077/010-012
EU/1/98/077/15

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 14. september 1998

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside: <http://www.emea.europa.eu/>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet må kun udleveres efter recept.

- **ANDRE BETINGELSER**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal oplyse Europa-Kommissionen om markedsføringsplanen for det lægemiddel, der er godkendt i henhold til denne beslutning.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre emballage/karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VIAGRA 25 mg filmovertrukne tabletter
Sildenafil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

25 mg sildenafil (som citrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 filmovertrukne tabletter
4 filmovertrukne tabletter
8 filmovertrukne tabletter
12 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen før brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Forseglet pakning
Må ikke anvendes, hvis pakningen har været åbnet

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Pfizer Limited

Sandwich

Kent CT13 9NJ

Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/077/013 (2 filmovertrukne tabletter)

EU/1/98/077/002 (4 filmovertrukne tabletter)

EU/1/98/077/003 (8 filmovertrukne tabletter)

EU/1/98/077/004 (12 filmovertrukne tabletter)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION i BRAILLE-SKRIFT**

VIAGRA 25 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE

Ydre emballage/karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VIAGRA 50 mg filmovertrukne tabletter
Sildenafil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

50 mg sildenafil (som citrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 filmovertrukne tabletter
4 filmovertrukne tabletter
8 filmovertrukne tabletter
12 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen før brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Forseglet pakning
Må ikke anvendes, hvis pakningen har været åbnet

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Indehaver af markedsføringstilladelsen:
Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/077/014 (2 filmovertrukne tabletter)
EU/1/98/077/006 (4 filmovertrukne tabletter)
EU/1/98/077/007 (8 filmovertrukne tabletter)
EU/1/98/077/008 (12 filmovertrukne tabletter)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION i BRAILLE-SKRIFT**

VIAGRA 50 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE

Ydre emballage/sekundær varmemeforseglet kortpakning

1. Lægemidlets navn

VIAGRA 50 mg filmovertrukne tabletter
Sildenafil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

50 mg sildenafil (som citrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 filmovertrukne tabletter
4 filmovertrukne tabletter
8 filmovertrukne tabletter
12 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen før brug

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Forseglet pakning
Må ikke anvendes, hvis pakningen har været åbnet

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Pfizer Limited

Sandwich

Kent CT13 9NJ

Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/077/016 (2 filmovertrukne tabletter)

EU/1/98/077/017 (4 filmovertrukne tabletter)

EU/1/98/077/018 (8 filmovertrukne tabletter)

EU/1/98/077/019 (12 filmovertrukne tabletter)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

VIAGRA 50 mg

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE**Ydre emballage/karton****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

VIAGRA 100 mg filmovertrukne tabletter
Sildenafil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

100 mg sildenafil (som citrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

2 filmovertrukne tabletter
4 filmovertrukne tabletter
8 filmovertrukne tabletter
12 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen før brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Forseglet pakning
Må ikke anvendes, hvis pakningen har været åbnet

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Pfizer Limited
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/077/015 (2 filmovertrukne tabletter)
EU/1/98/077/010 (4 filmovertrukne tabletter)
EU/1/98/077/011 (8 filmovertrukne tabletter)
EU/1/98/077/012 (12 filmovertrukne tabletter)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION i BRAILLE-SKRIFT

VIAGRA 100 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
PRIMÆR EMBALLAGE/BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VIAGRA 25 mg filmovertrukne tabletter
Sildenafil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
PRIMÆR EMBALLAGE/BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VIAGRA 50 mg filmovertrukne tabletter
Sildenafil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
PRIMÆR EMBALLAGE/BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VIAGRA 100 mg filmovertrukne tabletter
Sildenafil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. ANDET

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

VIAGRA 25 mg filmovertrukne tabletter Sildenafilcitrat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg din læge eller apotek, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret VIAGRA til dig personligt. Lad være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. VIAGRAS virkning og hvad du skal bruge det til
2. Det skal du vide, før du begynder at tage VIAGRA
3. Sådan skal du tage VIAGRA
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer du VIAGRA
6. Yderligere oplysninger

1. VIAGRAS VIRKNING OG HVAD DU SKAL BRUGE DET TIL

VIAGRA hører til en gruppe medicin, som kaldes fosfodiesterase type 5 (PDE5)-hæmmere, som medvirker til at afslappe blodkarrene i penis og tillade blodet at strømme ind i penis ved seksuel stimulation. VIAGRA vil kun hjælpe dig med at få en erektion, hvis du bliver seksuelt stimuleret. VIAGRA bør kun anvendes, når der er konstateret erektil dysfunktion. VIAGRA bør ikke anvendes af kvinder.

VIAGRA er til behandling af mænd med erektil dysfunktion, af og til kendt som impotens, hvilket er manglende evne til at opnå og/eller opretholde erektion tilstrækkelig til at gennemføre tilfredsstillende seksuel aktivitet.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE VIAGRA

Tag ikke VIAGRA

- Hvis du tager medicin, som kaldes nitrater, da samtidig brug kan medføre kraftigt blodtryksfald. Fortæl det til lægen, hvis du tager denne type medicin, der bruges til at lindre angina pectoris (eller ”brystsmerter”). Er du usikker, så spørg lægen eller på apoteket.
- Hvis du bruger præparater, som kaldes nitrogenoxiddonorer som amylnitrit (“poppers”), da samtidig brug også kan medføre kraftigt blodtryksfald.
- Hvis du er overfølsom (allergisk) over for sildenafil eller et af de øvrige indholdsstoffer i VIAGRA
- Hvis du har alvorlige hjerte- eller leverproblemer.
- Hvis du for nyligt har haft slagtilfælde eller hjerteanfald, eller hvis du har lavt blodtryk.
- Hvis du har visse alvorlige arvelige øjensygdomme (som *retinitis pigmentosa*).
- Hvis du på noget tidspunkt tidligere har haft tab af synet på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION).

Vær ekstra forsigtig med at bruge VIAGRA

Fortæl din læge

- hvis du har en abnormitet af de røde blodlegemer (seglcelleanæmi), blodkræft (leukæmi), knoglemarvskræft (multipelt myelom)
- hvis du har en deformitet af penis eller Peyronies sygdom.
- hvis du har problemer med hjertet. Din læge skal så omhyggeligt undersøge, om dit hjerte kan tåle den ekstra anstrengelse, det er, at have sex.
- hvis du for tiden har mavesår eller blødningsforstyrrelser (som f.eks. hæmofili).
- hvis du oplever pludselige nedsættelser af synet eller tab af synet, skal du stoppe med at tage VIAGRA og straks søge læge.

Du bør ikke anvende VIAGRA sammen med andre orale eller lokale behandlinger for erektil dysfunktion.

Særlige hensyn i forbindelse med børn og unge
VIAGRA bør ikke gives til personer under 18 år.

Særlige hensyn i forbindelse med patienter med nyre- eller leverproblemer
Informér din egen læge, hvis du har nyre- eller leverproblemer. Lægen kan bestemme, at du skal have en lavere dosis.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Det gælder også for medicin, som ikke er købt på recept.

VIAGRA tabletter kan påvirke virkningen af anden medicin, især medicin til behandling af brystsmertter. I tilfælde af en alvorlig hændelse, bør du fortælle det sundhedspersonale, som behandler din tilstand, at du har taget VIAGRA, og hvornår du har taget det. Tag ikke VIAGRA sammen med anden medicin, uden at din læge har anbefalet det.

Du må ikke tage VIAGRA, hvis du tager medicin, som kaldes nitrater, da samtidig brug kan medføre kraftigt blodtryksfald. Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du tager denne type medicin, der bruges til lindring af angina pectoris (eller "brystsmertter").

Du må ikke tage VIAGRA, hvis du tager medicin, som kaldes nitrogenoxiddonorer som f.eks. amylnitrit ("poppers"), da samtidig brug også kan medføre kraftigt blodtryksfald.

Hvis du tager medicin, som kaldes proteasehæmmere, for eksempel til behandling af HIV, kan din læge starte behandlingen på den laveste dosis VIAGRA (25 mg).

Nogle patienter, som er i behandling med en alfa-blokker til behandling af højt blodtryk eller vandladningsbesvær ved forstørret prostata, kan opleve svimmelhed eller uklarhed, som skyldes lavt blodtryk, når man hurtigt sætter sig ned eller rejser sig op. Visse patienter har oplevet disse symptomer, når de tager VIAGRA sammen med alfa-blokkere. Dette vil for det meste indtræde inden for 4 timer efter, at du har indtaget VIAGRA. Du bør være på en regelmæssig daglig dosis af alfa-blokkeren, før du tager VIAGRA, for at nedsætte sandsynligheden for at disse symptomer opstår. Lægen kan give dig en lavere begyndelsesdosis (25 mg) af VIAGRA.

Brug af VIAGRA sammen med mad eller drikke

VIAGRA kan tages sammen med mad eller uden mad. Du kan måske opleve, at det kan tage lidt længere tid før VIAGRA virker, hvis du har spist et tungt måltid.

Indtagelse af alkohol kan midlertidig påvirke din evne til at få rejsning. For at få den fulde virkning af din medicin, bør du ikke drikke alkohol i store mængder, før du tager VIAGRA. Bør du

Graviditet og amning

VIAGRA er ikke beregnet til at bruges af kvinder.

Trafik og arbejdssikkerhed

VIAGRA kan forårsage svimmelhed og kan påvirke synet. Vær opmærksom på, hvordan du reagerer på VIAGRA inden bilkørsel eller betjening af maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i VIAGRA

Kontakt lægen, før du tager VIAGRA, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter, såsom lactose.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE VIAGRA

Tag altid VIAGRA nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller apoteket. Den sædvanlige begyndelsesdosis er 50 mg.

Du bør ikke tage VIAGRA mere end 1 gang dagligt.

VIAGRA bør tages ca. 1 time inden du planlægger seksuel aktivitet. Synk tabletten hel med et glas vand.

Hvis du mener, at virkningerne af VIAGRA er for kraftige eller for svage, bør du tale med din læge eller apotek herom.

VIAGRA hjælper kun til erektion ved seksuel stimulation. Den tid, som det tager for VIAGRA at virke varierer fra person til person, men det tager normalt mellem ½ og 1 time. Det kan vare længere inden VIAGRA virker, hvis det tages sammen med et tungt måltid.

Hvis VIAGRA ikke hjælper til at give erektion, eller hvis erektionen ikke varer længe nok til at gennemføre samleje, bør lægen informeres.

Hvis du har taget for mange VIAGRA tabletter:

Du kan opleve flere og kraftigere bivirkninger. Doser på over 100 mg vil ikke forøge virkningen.

Du bør ikke tage flere tabletter, end din læge har sagt.

Kontakt lægen, hvis du har taget flere tabletter, end du skal.

Kontakt lægen eller apoteket, hvis du har yderligere spørgsmål vedrørende brugen af denne medicin.

4. BIVIRKNINGER

VIAGRA kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De bivirkninger, der er rapporteret i forbindelse med brug af VIAGRA er normalt milde til moderate og af kort varighed.

Hvis du har brystmerter under og efter samleje:

- Sæt dig op i en tilbagelænet stilling og prøv at slappe af..
- **Tag ikke nitrater** til at behandle dine brystmerter.
- Kontakt straks lægen.

Al medicin, herunder VIAGRA, kan give allergiske reaktioner. Kontakt straks lægen, hvis du oplever en eller flere af følgende symptomer efter at have taget VIAGRA: pludselig hvæsende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed, hævelse af øjenlåg, ansigt, læber eller hals.

Vedvarende og nogle gange smertefulde erektioner er set efter indtagelse af VIAGRA. Hvis der opstår en erektion, som fortsætter længere end 4 timer, bør du straks kontakte lægen.

Hvis du oplever pludselig nedsættelse eller tab af synet, skal du stoppe med at tage VIAGRA, og straks kontakte lægen.

En meget almindelig bivirkning (det forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter) er hovedpine.

Almindelige bivirkninger (det forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter) omfatter: rødmen i ansigtet, dårlig fordøjelse, påvirkning af synet (herunder farvesyn, lysfølsomhed, sløret syn eller nedsat synsskarphed), tilstoppet næse og svimmelhed.

Ikke almindelige bivirkninger (det forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1000 patienter) omfatter: opkastning, hududslæt, blødninger på øjets bagside, øjenirritation, blodsprængte øjne/røde øjne, smerte i øjet, dobbeltsyn, unormal følelse i øjet, uregelmæssig eller hurtig puls, muskelsmerter, føle sig søvrig, nedsat følelse ved berøring, svimmelhed, susen for ørerne (tinnitus), kvalme, mundtørhed, brystmerter og føle sig udmattet.

Sjældne bivirkninger (det forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter) omfatter: højt blodtryk, lavt blodtryk, besvimelse, slagtilfælde, næseblod og pludselig nedsættelse eller tab af hørelse.

Yderligere bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføring, omfatter: kraftigt hjerteslag, brystsmerte, pludseligt dødsfald, hjerteanfald eller midlertidig fald i blodtilførslen til dele af hjernen. De fleste af disse mænd, men ikke alle, havde hjerte problemer, før de tog denne medicin. Det er ikke muligt at bestemme, om disse bivirkninger er direkte relateret til VIAGRA. Der er også rapporteret om kramper eller krampeanfald.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DU VIAGRA

Opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Brug ikke VIAGRA efter den udløbsdato, som står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

VIAGRA indeholder

- Aktivt stof: sildenafil. Hver tablet indeholder 25 mg sildenafil (som citratsalt).
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletterne: MikrokrySTALLINSK cellulose, calciumhydrogenfosfat (vandfrit), croscarmellosenatrium, magnesiumstearat.
 - Filmovertræk: Hypromellose, titandioxid (E171), lactose, triacetin, indigotin I (E132).

VIAGRAS udseende og pakningsstørrelser

VIAGRA filmovertrukne tabletter er blå med en rund rhombisk form. De er mærket "PFIZER" på den ene side og "VGR 25" på den anden side. Tabletterne findes i blisterpakninger med 2, 4, 8 eller 12 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller:

Indehaver af markedsføringstilladelsen er Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Storbritannien.

VIAGRA fremstilles af Pfizer PGM, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrig.

Hvis du vil have yderligere oplysninger om VIAGRA, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

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 43 01

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

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: + 1 800 633 363

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,
Τηλ: +35722818087

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje
Tel: +3705 2514000

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: +421-2-3355 55000

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside: <http://www.emea.europa.eu/>

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

VIAGRA 50 mg filmovertrukne tabletter Sildenafilcitrat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg din læge eller apotek, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret VIAGRA til dig personligt. Lad være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. VIAGRAS virkning og hvad du skal bruge det til
2. Det skal du vide, før du begynder at tage VIAGRA
3. Sådan skal du tage VIAGRA
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer du VIAGRA
6. Yderligere oplysninger

1. VIAGRAS VIRKNING OG HVAD DU SKAL BRUGE DET TIL

VIAGRA hører til en gruppe medicin, som kaldes fosfodiesterase type 5 (PDE5)-hæmmere, som medvirker til at afslappe blodkarrene i penis og tillade blodet at strømme ind i penis ved seksuel stimulation. VIAGRA vil kun hjælpe dig med at få en erektion, hvis du bliver seksuelt stimuleret. VIAGRA bør kun anvendes, når der er konstateret erektil dysfunktion. VIAGRA bør ikke anvendes af kvinder.

VIAGRA er til behandling af mænd med erektil dysfunktion, af og til kendt som impotens, hvilket er manglende evne til at opnå og/eller opretholde erektion tilstrækkelig til at gennemføre tilfredsstillende seksuel aktivitet.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE VIAGRA

Tag ikke VIAGRA

- Hvis du tager medicin, som kaldes nitrater, da samtidig brug kan medføre kraftigt blodtryksfald. Fortæl det til lægen, hvis du tager denne type medicin, der bruges til at lindre angina pectoris (eller ”brystsmerter”). Er du usikker, så spørg lægen eller på apoteket.
- Hvis du bruger præparater, som kaldes nitrogenoxiddonorer som amylnitrit (“poppers”), da samtidig brug også kan medføre kraftigt blodtryksfald.
- Hvis du er overfølsom (allergisk) over for sildenafil eller et af de øvrige indholdsstoffer i VIAGRA
- Hvis du har alvorlige hjerte- eller leverproblemer.
- Hvis du for nyligt har haft slagtilfælde eller hjerteanfald, eller hvis du har lavt blodtryk.
- Hvis du har visse alvorlige arvelige øjensygdomme (som *retinitis pigmentosa*).
- Hvis du på noget tidspunkt tidligere har haft tab af synet på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION).

Vær ekstra forsigtig med at bruge VIAGRA

Fortæl din læge

- hvis du har en abnormitet af de røde blodlegemer (seglcelleanæmi), blodkræft (leukæmi), knoglemarvskræft (multipelt myelom)
- hvis du har en deformitet af penis eller Peyronies sygdom.
- hvis du har problemer med hjertet. Din læge skal så omhyggeligt undersøge, om dit hjerte kan tåle den ekstra anstrengelse, det er, at have sex.
- hvis du for tiden har mavesår eller blødningsforstyrrelser (som f.eks. hæmofili).
- hvis du oplever pludselige nedsættelser af synet eller tab af synet, skal du stoppe med at tage VIAGRA og straks søge læge.

Du bør ikke anvende VIAGRA sammen med andre orale eller lokale behandlinger for erektil dysfunktion.

Særlige hensyn i forbindelse med børn og unge
VIAGRA bør ikke gives til personer under 18 år.

Særlige hensyn i forbindelse med patienter med nyre- eller leverproblemer
Informér din egen læge, hvis du har nyre- eller leverproblemer. Lægen kan bestemme, at du skal have en lavere dosis.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Det gælder også for medicin, som ikke er købt på recept.

VIAGRA tabletter kan påvirke virkningen af anden medicin, især medicin til behandling af brystsmertter. I tilfælde af en alvorlig hændelse, bør du fortælle det sundhedspersonale, som behandler din tilstand, at du har taget VIAGRA, og hvornår du har taget det. Tag ikke VIAGRA sammen med anden medicin, uden at din læge har anbefalet det.

Du må ikke tage VIAGRA, hvis du tager medicin, som kaldes nitrater, da samtidig brug kan medføre kraftigt blodtryksfald. Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du tager denne type medicin, der bruges til lindring af angina pectoris (eller "brystsmertter").

Du må ikke tage VIAGRA, hvis du tager medicin, som kaldes nitrogenoxiddonorer som f.eks. amylnitrit ("poppers"), da samtidig brug også kan medføre kraftigt blodtryksfald.

Hvis du tager medicin, som kaldes proteasehæmmere, for eksempel til behandling af HIV, kan din læge starte behandlingen på den laveste dosis VIAGRA (25 mg).

Nogle patienter, som er i behandling med en alfa-blokker til behandling af højt blodtryk eller vandladningsbesvær ved forstørret prostata, kan opleve svimmelhed eller uklarhed, som skyldes lavt blodtryk, når man hurtigt sætter sig ned eller rejser sig op. Visse patienter har oplevet disse symptomer, når de tager VIAGRA sammen med alfa-blokkere. Dette vil for det meste indtræde inden for 4 timer efter, at du har indtaget VIAGRA. Du bør være på en regelmæssig daglig dosis af alfa-blokkeren, før du tager VIAGRA, for at nedsætte sandsynligheden for at disse symptomer opstår. Lægen kan give dig en lavere begyndelsesdosis (25 mg) af VIAGRA.

Brug af VIAGRA sammen med mad eller drikke

VIAGRA kan tages sammen med mad eller uden mad. Du kan måske opleve, at det kan tage lidt længere tid før VIAGRA virker, hvis du har spist et tungt måltid.

Indtagelse af alkohol kan midlertidig påvirke din evne til at få rejsning. For at få den fulde virkning af din medicin, bør du ikke drikke alkohol i store mængder, før du tager VIAGRA. Bør du

Graviditet og amning

VIAGRA er ikke beregnet til at bruges af kvinder.

Trafik og arbejdssikkerhed

VIAGRA kan forårsage svimmelhed og kan påvirke synet. Vær opmærksom på, hvordan du reagerer på VIAGRA inden bilkørsel eller betjening af maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i VIAGRA

Kontakt lægen, før du tager VIAGRA, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter, såsom lactose.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE VIAGRA

Tag altid VIAGRA nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller apoteket. Den sædvanlige begyndelsesdosis er 50 mg.

Du bør ikke tage VIAGRA mere end 1 gang dagligt.

VIAGRA bør tages ca. 1 time inden du planlægger seksuel aktivitet. Synk tabletten hel med et glas vand.

Hvis du mener, at virkningerne af VIAGRA er for kraftige eller for svage, bør du tale med din læge eller apotek herom.

VIAGRA hjælper kun til erektion ved seksuel stimulation. Den tid, som det tager for VIAGRA at virke varierer fra person til person, men det tager normalt mellem ½ og 1 time. Det kan vare længere inden VIAGRA virker, hvis det tages sammen med et tungt måltid.

Hvis VIAGRA ikke hjælper til at give erektion, eller hvis erektionen ikke varer længe nok til at gennemføre samleje, bør lægen informeres.

Hvis du har taget for mange VIAGRA tabletter:

Du kan opleve flere og kraftigere bivirkninger. Doser på over 100 mg vil ikke forøge virkningen.

Du bør ikke tage flere tabletter, end din læge har sagt.

Kontakt lægen, hvis du har taget flere tabletter, end du skal.

Kontakt lægen eller apoteket, hvis du har yderligere spørgsmål vedrørende brugen af denne medicin.

4. BIVIRKNINGER

VIAGRA kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De bivirkninger, der er rapporteret i forbindelse med brug af VIAGRA er normalt milde til moderate og af kort varighed.

Hvis du har brystmerter under og efter samleje:

- Sæt dig op i en tilbagelænet stilling og prøv at slappe af.
- **Tag ikke nitrater** til at behandle dine brystmerter.
- Kontakt straks lægen.

Al medicin, herunder VIAGRA, kan give allergiske reaktioner. Kontakt straks lægen, hvis du oplever en eller flere af følgende symptomer efter at have taget VIAGRA: pludselig hvæsende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed, hævelse af øjenlåg, ansigt, læber eller hals.

Vedvarende og nogle gange smertefulde erektioner er set efter indtagelse af VIAGRA. Hvis der opstår en erektion, som fortsætter længere end 4 timer, bør du straks kontakte lægen.

Hvis du oplever pludselig nedsættelse eller tab af synet, skal du stoppe med at tage VIAGRA, og straks kontakte lægen.

En meget almindelig bivirkning (det forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter) er hovedpine.

Almindelige bivirkninger (det forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter) omfatter: rødmen i ansigtet, dårlig fordøjelse, påvirkning af synet (herunder farvesyn, lysfølsomhed, sløret syn eller nedsat synsskarphed), tilstoppet næse og svimmelhed.

Ikke almindelige bivirkninger (det forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1000 patienter) omfatter: opkastning, hududslæt, blødninger på øjets bagside, øjenirritation, blodsprængte øjne/røde øjne, smerte i øjet, dobbeltsyn, unormal følelse i øjet, uregelmæssig eller hurtig puls, muskelsmerter, føle sig søvrig, nedsat følelse ved berøring, svimmelhed, susen for ørerne (tinnitus), kvalme, mundtørhed, brystmerter og føle sig udmattet.

Sjældne bivirkninger (det forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter) omfatter: højt blodtryk, lavt blodtryk, besvimelse, slagtilfælde, næseblod og pludselig nedsættelse eller tab af hørelse.

Yderligere bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføring, omfatter: kraftigt hjerteslag, brystmerter, pludseligt dødsfald, hjerteanfald eller midlertidig fald i blodtilførslen til dele af hjernen. De fleste af disse mænd, men ikke alle, havde hjerteproblemer, før de tog denne medicin. Det er ikke muligt at bestemme, om disse bivirkninger er direkte relateret til VIAGRA. Der er også rapporteret om kramper eller krampeanfald.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DU VIAGRA

Opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Brug ikke VIAGRA efter den udløbsdato, som står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER VIAGRA indeholder

- Aktivt stof: sildenafil. Hver tablet indeholder 50 mg sildenafil (som citratsalt).
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletterne: MikrokrySTALLINSK cellulose, calciumhydrogenfosfat (vandfrit), croscarmellosenatrium, magnesiumstearat.
 - Filmovertræk: Hypromellose, titandioxid (E171), lactose, triacetin, indigotin I (E132).

VIAGRAS udseende og pakningsstørrelser

VIAGRA filmovertrukne tabletter er blå med en rund rhombisk form. De er mærket "PFIZER" på den ene side og "VGR 50" på den anden side. Tabletterne findes i blisterpakninger med 2, 4, 8 eller 12 tabletter i en karton eller i en kortpakning. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller:

Indehaver af markedsføringstilladelsen er Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Storbritannien.

VIAGRA fremstilles af Pfizer PGM, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrig.

Hvis du vil have yderligere oplysninger om VIAGRA, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

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 43 01

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

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: + 1 800 633 363

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,
Τηλ: +35722818087

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje
Tel: +3705 2514000

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: +421-2-3355 55000

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside: <http://www.emea.europa.eu/>

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

VIAGRA 100 mg filmovertrukne tabletter Sildenafilcitrat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg din læge eller apotek, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret VIAGRA til dig personligt. Lad være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. VIAGRAS virkning og hvad du skal bruge det til
2. Det skal du vide, før du begynder at tage VIAGRA
3. Sådan skal du tage VIAGRA
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer du VIAGRA
6. Yderligere oplysninger

1. VIAGRAS VIRKNING OG HVAD DU SKAL BRUGE DET TIL

VIAGRA hører til en gruppe medicin, som kaldes fosfodiesterase type 5 (PDE5)-hæmmere, som medvirker til at afslappe blodkarrene i penis og tillade blodet at strømme ind i penis ved seksuel stimulation. VIAGRA vil kun hjælpe dig med at få en erektion, hvis du bliver seksuelt stimuleret. VIAGRA bør kun anvendes, når der er konstateret erektil dysfunktion. VIAGRA bør ikke anvendes af kvinder.

VIAGRA er til behandling af mænd med erektil dysfunktion, af og til kendt som impotens, hvilket er manglende evne til at opnå og/eller opretholde erektion tilstrækkelig til at gennemføre tilfredsstillende seksuel aktivitet.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE VIAGRA

Tag ikke VIAGRA

- Hvis du tager medicin, som kaldes nitrater, da samtidig brug kan medføre kraftigt blodtryksfald. Fortæl det til lægen, hvis du tager denne type medicin, der bruges til at lindre angina pectoris (eller ”brystsmerter”). Er du usikker, så spørg lægen eller på apoteket.
- Hvis du bruger præparater, som kaldes nitrogenoxiddonorer som amylnitrit (“poppers”), da samtidig brug også kan medføre kraftigt blodtryksfald.
- Hvis du er overfølsom (allergisk) over for sildenafil eller et af de øvrige indholdsstoffer i VIAGRA
- Hvis du har alvorlige hjerte- eller leverproblemer.
- Hvis du for nyligt har haft slagtilfælde eller hjerteanfald, eller hvis du har lavt blodtryk.
- Hvis du har visse alvorlige arvelige øjensygdomme (som *retinitis pigmentosa*).
- Hvis du på noget tidspunkt tidligere har haft tab af synet på grund af non-arteritis anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION).

Vær ekstra forsigtig med at bruge VIAGRA

Fortæl din læge

- hvis du har en abnormitet af de røde blodlegemer (seglcelleanæmi), blodkræft (leukæmi), knoglemarvskræft (multipelt myelom)
- hvis du har en deformitet af penis eller Peyronies sygdom.
- hvis du har problemer med hjertet. Din læge skal så omhyggeligt undersøge, om dit hjerte kan tåle den ekstra anstrengelse, det er, at have sex.
- hvis du for tiden har mavesår eller blødningsforstyrrelser (som f.eks. hæmofili).
- hvis du oplever pludselige nedsættelser af synet eller tab af synet, skal du stoppe med at tage VIAGRA og straks søge læge.

Du bør ikke anvende VIAGRA sammen med andre orale eller lokale behandlinger for erektil dysfunktion.

Særlige hensyn i forbindelse med børn og unge
VIAGRA bør ikke gives til personer under 18 år.

Særlige hensyn i forbindelse med patienter med nyre- eller leverproblemer
Informér din egen læge, hvis du har nyre- eller leverproblemer. Lægen kan bestemme, at du skal have en lavere dosis.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Det gælder også for medicin, som ikke er købt på recept.

VIAGRA tabletter kan påvirke virkningen af anden medicin, især medicin til behandling af brystmerter. I tilfælde af en alvorlig hændelse, bør du fortælle det sundhedspersonale, som behandler din tilstand, at du har taget VIAGRA, og hvornår du har taget det. Tag ikke VIAGRA sammen med anden medicin, uden at din læge har anbefalet det.

Du må ikke tage VIAGRA, hvis du tager medicin, som kaldes nitrater, da samtidig brug kan medføre kraftigt blodtryksfald. Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du tager denne type medicin, der bruges til lindring af angina pectoris (eller "brystmerter").

Du må ikke tage VIAGRA, hvis du tager medicin, som kaldes nitrogenoxiddonorerer som f.eks. amylnitrit ("poppers"), da samtidig brug også kan medføre kraftigt blodtryksfald..

Hvis du tager, som kaldes proteasehæmmere, for eksempel til behandling af HIV, kan din læge starte behandlingen på den laveste dosis VIAGRA (25 mg).

Nogle patienter, som er i behandling med en alfa-blokker til behandling af højt blodtryk eller vandladningsbesvær ved forstørret prostata, kan opleve svimmelhed eller uklarhed, som skyldes lavt blodtryk, når man hurtigt sætter sig ned eller rejser sig op. Visse patienter har oplevet disse symptomer, når de tager VIAGRA sammen med alfa-blokkere. Dette vil for det meste indtræde inden for 4 timer efter, at du har indtaget VIAGRA. Du bør være på en regelmæssig daglig dosis af alfa-blokkeren, før du tager VIAGRA, for at nedsætte sandsynligheden for at disse symptomer opstår. Lægen kan give dig en lavere begyndelsesdosis (25 mg) af VIAGRA.

Brug af VIAGRA sammen med mad eller drikke

VIAGRA kan tages sammen med mad eller uden mad. Du kan måske opleve, at det kan tage lidt længere tid før VIAGRA virker, hvis du har spist et tungt måltid.

Indtagelse af alkohol kan midlertidig påvirke din evne til at få rejsning. For at få den fulde virkning af din medicin, bør du ikke drikke alkohol i store mængder, før du tager VIAGRA.

Graviditet og amning

VIAGRA er ikke beregnet til at bruges af kvinder.

Trafik og arbejdssikkerhed

VIAGRA kan forårsage svimmelhed og kan påvirke synet. Vær opmærksom på, hvordan du reagerer på VIAGRA inden bilkørsel eller betjening af maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i VIAGRA

Kontakt lægen, før du tager VIAGRA, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter, såsom lactose.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE VIAGRA

Tag altid VIAGRA nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl så spørg lægen eller apoteket. Den sædvanlige begyndelsesdosis er 50 mg.

Du bør ikke tage VIAGRA mere end Igang dagligt.

VIAGRA bør tages ca. 1 time inden du planlægger seksuel aktivitet. Synk tabletten hel med et glas vand.

Hvis du mener, at virkningerne af VIAGRA er for kraftige eller for svage, bør du tale med din læge eller apotek herom.

VIAGRA hjælper kun til erektion ved seksuel stimulation. Den tid, som det tager for VIAGRA at virke varierer fra person til person, men det tager normalt mellem ½ og 1 time. Det kan vare længere inden VIAGRA virker, hvis det tages sammen med et tungt måltid.

Hvis VIAGRA ikke hjælper til at give erektion, eller hvis erektionen ikke varer længe nok til at gennemføre samleje, bør lægen informeres.

Hvis du har taget for mange VIAGRA tabletter:

Du kan opleve flere og kraftigere bivirkninger. Doser på over 100 mg vil ikke forøge virkningen.

Du bør ikke tage flere tabletter, end din læge har sagt.

Kontakt lægen, hvis du har taget flere tabletter, end du skal.

Kontakt lægen eller apoteket, hvis du har yderligere spørgsmål vedrørende brugen af denne medicin.

4. BIVIRKNINGER

VIAGRA kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De bivirkninger, der er rapporteret i forbindelse med brug af VIAGRA er normalt milde til moderate og af kort varighed.

Hvis du har brystmerter under og efter samleje:

- Sæt dig op i en tilbagelænet stilling og prøv at slappe af.
- **Tag ikke nitrater** til at behandle dine brystmerter.
- Kontakt straks lægen.

Al medicin, herunder VIAGRA, kan give allergiske reaktioner. Kontakt straks lægen, hvis du oplever en eller flere af følgende symptomer efter at have taget VIAGRA: pludselig hvæsende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed, hævelse af øjenlåg, ansigt, læber eller hals.

Vedvarende og nogle gange smertefulde erektioner er set efter indtagelse af VIAGRA. Hvis der opstår en erektion, som fortsætter længere end 4 timer, bør du straks kontakte lægen.

Hvis du oplever pludselig nedsættelse eller tab af synet, skal du stoppe med at tage VIAGRA, og straks kontakte lægen.

En meget almindelig bivirkning (det forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter) er hovedpine.

Almindelige bivirkninger (det forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 patienter) omfatter: rødmen i ansigtet, dårlig fordøjelse, påvirkning af synet (herunder farvesyn, lysfølsomhed, sløret syn eller nedsat synsskarphed), tilstoppet næse og svimmelhed.

Ikke almindelige bivirkninger (det forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1000 patienter) omfatter: opkastning, hududslæt, blødninger på øjets bagside, øjenirritation, blodsprængte øjne/røde øjne, smerte i øjet, dobbeltsyn, unormal følelse i øjet, uregelmæssig eller hurtig puls, muskelsmerter, føle sig søvrig, nedsat følelse ved berøring, svimmelhed, susen for ørerne (tinnitus), kvalme, mundtørhed, brystmerter og føle sig udmattet.

Sjældne bivirkninger (det forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 patienter) omfatter: højt blodtryk, lavt blodtryk, besvimelse, slagtilfælde, næseblod og pludselig nedsættelse eller tab af hørelse.

Yderligere bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføring, omfatter: kraftigt hjerteslag, brystsmerte, pludseligt dødsfald, hjerteanfald eller midlertidig fald i blodtilførslen til dele af hjernen. De fleste af disse mænd, men ikke alle, havde hjerteproblemer, før de tog denne medicin. Det er ikke muligt at bestemme, om disse bivirkninger er direkte relateret til VIAGRA. Der er også rapporteret om kramper eller krampeanfald.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. HVORDAN DU OPBEVARER VIAGRA

Opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Brug ikke VIAGRA efter den udløbsdato, som står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

VIAGRA indeholder

- Aktivt stof: sildenafil. Hver tablet indeholder 100 mg sildenafil (som citratsalt).
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletterne: MikrokrySTALLINSK cellulose, calciumhydrogenfosfat (vandfrit), croscarmellosenatrium, magnesiumstearat.

- Filmovertræk: Hypromellose, titandioxid (E171), lactose, triacetin, indigotin I (E132).

VIAGRAS udseende og pakningsstørrelser

VIAGRA filmovertrukne tabletter er blå med en rund rhombisk form. De er mærket "PFIZER" på den ene side og "VGR 100" på den anden side. Tabletterne findes i blisterpakninger med 2, 4, 8 eller 12 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller:

Indehaver af markedsføringstilladelsen er Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Storbritannien.

VIAGRA fremstilles af Pfizer PGM, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrig.

Hvis du vil have yderligere oplysninger om VIAGRA, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

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 43 01

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

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: + 1 800 633 363

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

GEO. PAVLIDES & ARAOUZOS LTD,
Τηλ: +35722818087

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje
Tel: +3705 2514000

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: +421-2-3355 55000

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside: <http://www.emea.europa.eu/>