

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VIAGRA 25 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 25 mg sildenafil som citrat.

Hjælpemidler er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

25 mg tabletterne er blå filmovertrukne, afrundet diamantformede tabletter, mærket "PFIZER" på den ene side og "VGR 25" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

For at VIAGRA kan være effektiv, er seksuel stimulation nødvendig.

VIAGRA er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

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 afsnit 5.2 Farmakokinetiske egenskaber - Absorption).

Anvendelse hos ældre

Da sildenafil clearance er reduceret hos ældre patienter (se afsnit 5.2 Farmakokinetiske egenskaber), bør en initialdosis på 25 mg anvendes. Vurderet ud fra effekt og tolerance kan dosis øges til 50 mg og 100 mg.

Anvendelse hos patienter med nyreinsufficiens

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

Da sildenafil clearance er nedsat hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens (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

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 afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen) bør en startdosis på 25 mg overvejes til patienter i samtidig behandling med andre CYP3A4 hæmmere (se afsnit 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion).

4.3 Kontraindikationer

I overensstemmelse med dets kendte virkninger på nitrogenoxid/cyklisk guanosinmonofosfat (cGMP)-vejen (se afsnit 5.1 Farmakodynamiske egenskaber) er det vist, at sildenafil potentielt nedsætter nitrateres hypotensive effekt, hvorfor indgift sammen med nitrogenoxiddonorer (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).

Sikkerheden af sildenafil er ikke undersøgt i følgende patientundergrupper, og dets anvendelse er derfor kontraindiceret, indtil yderligere information er tilgængelig: 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).

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

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 afsnit 5.1 Farmakodynamiske egenskaber). 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 nitrateres hypotensive effekt (se afsnit 4.3 Kontraindikationer).

Efter markedsføringen er der i forbindelse med brugen af VIAGRA rapporteret alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusiv myokardieinfarkt, angina pectoris intermediært syndrom, pludselig hjertedød, ventrikulær arytmi, cerebrovaskulær blødning, forbigående iskæmisk anfald, 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.

Sildenafil bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der får alfa-blokkere, da samtidig administration kan hos nogle patienter føre til symptomatisk hypotension (se afsnit 4.5). Sildenafil (>25 mg) bør tages mindst 4 timer før eller efter indtagelse af alfa-blokker.

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.

Samtidig indgift af sildenafil og ritonavir anbefales ikke (se afsnit 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion).

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.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virkninger af andre præparater på sildenafil.

***In vitro* undersøgelser:**

Sildenafils 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 sildenafils 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 sildenafils C_{max} på 300% (4 gange) og en stigning i sildenafils plasma AUC på 1.000% (11 gange). Efter 24 timer er sildenafils 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 afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen) 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 2 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 afsnit 4.2 Dosering og indgivelsesmåde). 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 daglig i 5 dage) sås en 182% stigning i optagelsen af sildenafil (AUC). Hos normale raske mandlige frivillige forsøgspersoner var der for azithromycin (500

mg daglig 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, som er en svag CYP3A4 hæmmer af tarmvæggens metabolisme, kan give en mindre stigning i plasmakoncentrationen af sildenafil.

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

Skønt der ikke er foretaget specifikke interaktionsundersøgelser for alle lægemidler, viste populationsfarmakokinetiske analyser, at sildenafiles farmakokinetik ikke blev påvirket ved samtidig indgift med CYP2C9 hæmmere (som tolbutamid, warfarin, fenytoin), CYP2D6 hæmmere (som selektive serotonin re-uptake inhibitorer, 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).

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 ($IC_{50} > 150$ mikrom). Med sildenafil maksimal-plasmakoncentrationer på ca. 1 mikrom 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:**

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, betablokkere, 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 afsnit 5.1 Farmakodynamiske egenskaber).

Samtidig administration af sildenafil hos patienter, der er i alfa-blokker-behandling, kan hos nogle patienter føre til symptomatisk hypotension, især ved høje doser af sildenafil (>25 mg). Det er mest sandsynligt, at dette indtræder indenfor 4 timer efter indtagelse af sildenafilet (forsigtighedsregler, se afsnit 4.4).

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

I overensstemmelse med sildenafilens kendte effekt på nitrogenoxid/cGMP-vejen (se afsnit 5.1, farmakodynamiske egenskaber) er det vist, at sildenafil forstærker den hypotensive effekt af nitrater. Indgift sammen med nitrogenoxid-donorerer eller nitrater i en hvilken som helst form er derfor kontraindiceret (se afsnit 4.3 Kontraindikationer).

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

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

Følgende bivirkninger (med incidens >1%) er rapporteret hos patienter behandlet med anbefalede doser i kliniske undersøgelser:

Kardiovaskulære: Hovedpine (12,8%), rødmen/hedetur (10,4%), svimmelhed (1,2%).

Gastrointestinale: Dyspepsi (4,6%).

Respiratoriske: Nasal tilstopning (1,1%).

Særlige sanser: Synsforstyrrelser (1,9%); milde og forbigående, overvejende farvesyn, men også øget modtagelighed for lys eller sløret syn).

I undersøgelser med fast dosis var dyspepsi (12%) og ændret syn (11%) hyppigere ved 100 mg end ved lavere doser.

Herudover er der rapporteret muskelsmerter, når sildenafil gives hyppigere end anbefalet. Bivirkningerne er milde til moderate, og incidensen og sværhedsgraden øges med dosis.

Efter markedsføring er følgende bivirkninger rapporteret:

Kroppen som helhed: Overfølsomhedsreaktioner (inklusive hududslæt).

Kardiovaskulære: Efter markedsføringen er der i forbindelse med brugen af VIAGRA rapporteret alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusive myokardieinfarkt, angina pectoris intermediært syndrom, pludselig hjertedød, ventrikulær arythmi, cerebrovaskulær blødning, forbigående iskæmisk anfald, hypertension, hypotension, synkope, takykardi og hjertebanken.

I sjældne tilfælde er der modtaget rapporter om hypotensive bivirkninger efter brug af sildenafil i kombination med alfa-blokkere.

Gastrointestinale: Opkastning.

Urogenitalt: Forlænget erektion og/eller priapisme.

Særlige sanser: Øjenlidelser: Øjensmerter og røde øjne/blodsprængte øjne.

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 sildenafls hæmning af PDE5 til øgede cGMP-niveauer i corpus cavernosum. Derfor er seksuel stimulation nødvendig for sildenafls 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 sildenafls vasodilatoriske 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, farveskelnen 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 3.000 patienter mellem 19 og 87 år. Følgende patientgrupper var repræsenteret: Ældre (21%), patienter med hypertension (24%), diabetes mellitus (16%), iskæmisk hjertesygdom og andre kardiovaskulære sygdomme (14%), hyperlipidæmi (14%), rygmarvsskade (6%), depression (5%), transuretral resektion af prostata (TURP) (5%), radikal prostatektomi (4%). 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 afsnit 4.3 Kontraindikationer).

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 sildenafil. N-desmethylmetabolitten metaboliseres yderligere med en terminal halveringstid på ca. 4 timer.

Udskillelse

Sildenafils totale kropsclearance er 41 l/t med en deraf følgende terminalfasehalveringstid 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 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 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 nyreinsufficiens (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 nyreinsufficiens. På grund af høj interpersonvariabilitet er disse forskelle imidlertid ikke statistisk signifikante. Hos frivillige forsøgspersoner med svær nyreinsufficiens (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 nyreinsufficiens. 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 sildenafilclearance, 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 prækliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet og toksicitet i forbindelse med reproduktion.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Tabletterne: Cellulose, mikrokrySTALLINSK, calciumhydrogenfosfat (vandfrit), croscarmellosenatrium, magnesiumstearat.

Filmovertræk: Hypromellose, titandioxid (E171), lactose, triacetin, indigotin carmine aluminium lake (E132).

6.2 Uforligeligheder

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 (art og indhold)

Aclar/aluminium folie blisterplader i kartoner med 1, 4, 8 eller 12 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse, håndtering samt bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Storbritannien.

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/077/001-004

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

14 september 1998

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VIAGRA 50 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 50 mg sildenafil som citrat.

Hjælpemidler er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

50 mg tabletterne er blå filmovertrukne, afrundet diamantformede tabletter, mærket "PFIZER" på den ene side og "VGR 50" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

For at VIAGRA kan være effektiv, er seksuel stimulation nødvendig.

VIAGRA er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

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 afsnit 5.2 Farmakokinetiske egenskaber- Absorption).

Anvendelse hos ældre

Da sildenafil clearance er reduceret hos ældre patienter (se afsnit 5.2, Farmakokinetiske egenskaber), bør en initialdosis på 25 mg anvendes. Vurderet ud fra effekt og tolerance kan dosis øges til 50 mg og 100 mg.

Anvendelse hos patienter med nyreinsufficiens

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

Da sildenafil clearance er nedsat hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens (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

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 afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen) bør en startdosis på 25 mg overvejes til patienter i samtidig behandling med andre CYP3A4 hæmmere (se afsnit 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion).

4.3 Kontraindikationer

I overensstemmelse med dets kendte virkninger på nitrogenoxid/cyklisk guanosinmonofosfat (cGMP)-vejen (se afsnit 5.1 Farmakodynamiske egenskaber) er det vist, at sildenafil potentielt nedsætter nitrateres hypotensive effekt, hvorfor indgift sammen med nitrogenoxiddonorer (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).

Sikkerheden af sildenafil er ikke undersøgt i følgende patientundergrupper, og dets anvendelse er derfor kontraindiceret, indtil yderligere information er tilgængelig: 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).

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

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 afsnit 5.1 Farmakodynamiske egenskaber). 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 nitrateres hypotensive effekt (se afsnit 4.3 Kontraindikationer).

Efter markedsføringen er der i forbindelse med brugen af VIAGRA rapporteret alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusiv myokardieinfarkt, angina pectoris intermediært syndrom, pludselig hjertedød, ventrikulær arytmi, cerebrovaskulær blødning, forbigående iskæmisk anfald, 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.

Sildenafil bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der får alfa-blokkere, da samtidig administration kan hos nogle patienter føre til symptomatisk hypotension (se afsnit 4.5). Sildenafil (>25 mg) bør tages mindst 4 timer før eller efter indtagelse af alfa-blokker.

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.

Samtidig indgift af sildenafil og ritonavir anbefales ikke (se afsnit 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion).

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.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virksomheder af andre præparater på sildenafil.

***In vitro* undersøgelser:**

Sildenafils metabolisme finder overvejende sted via cytochrom 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 sildenafils 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 sildenafils C_{max} på 300% (4 gange) og en stigning i sildenafils plasma AUC på 1.000% (11 gange). Efter 24 timer er sildenafils 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 afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen) 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 2 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 afsnit 4.2 Dosering og indgivelsesmåde). 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 daglig i 5 dage) sås en 182% stigning i optagelsen af sildenafil (AUC). Hos normale raske mandlige frivillige forsøgspersoner var der for azithromycin (500

mg daglig 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, som er en svag CYP3A4 hæmmer af tarmvæggens metabolisme, kan give en mindre stigning i plasmakoncentrationen af sildenafil.

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

Skønt der ikke er foretaget specifikke interaktionsundersøgelser for alle lægemidler, viste populationsfarmakokinetiske analyser, at sildenafiles farmakokinetik ikke blev påvirket ved samtidig indgift med CYP2C9 hæmmere (som tolbutamid, warfarin, fenytoin), CYP2D6 hæmmere (som selektive serotonin re-uptake inhibitorer, 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).

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 ($IC_{50} > 150$ mikromol). Med sildenafil maksimal-plasmakoncentrationer på ca. 1 mikromol 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, såsom teofyllin eller dipyridamol.

***In vivo* undersøgelser:**

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, betablokkere, 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 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 afsnit 5.1 Farmakodynamiske egenskaber).

Samtidig administration af sildenafil hos patienter, der er i alfa-blokker-behandling, kan hos nogle patienter føre til symptomatisk hypotension, især ved høje doser af sildenafil (>25 mg). Det er mest sandsynligt, at dette indtræder indenfor 4 timer efter indtagelse af sildenafilet (forsigtighedsregler, se afsnit 4.4).

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

I overensstemmelse med sildenafilens kendte effekt på nitrogenoxid/cGMP-vejen (se afsnit 5.1, farmakodynamiske egenskaber) er det vist, at sildenafil forstærker den hypotensive effekt af nitrater. Indgift sammen med nitrogenoxid-donorer eller nitrater i en hvilken som helst form er derfor kontraindiceret (se afsnit 4.3 Kontraindikationer).

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

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

Følgende bivirkninger (med incidens > 1%) er rapporteret hos patienter behandlet med anbefalede doser i kliniske undersøgelser:

Kardiovaskulære: Hovedpine (12,8%), rødmen/hedetur (10,4%), svimmelhed (1,2%).

Gastrointestinale: Dyspepsi (4,6%).

Respiratoriske: Nasal tilstopning (1,1%).

Særlige sanser: Synsforstyrrelser (1,9%); milde og forbigående, overvejende farvesyn, men også øget modtagelighed for lys eller sløret syn).

I undersøgelser med fast dosis var dyspepsi (12%) og ændret syn (11%) hyppigere ved 100 mg end ved lavere doser.

Herudover er der rapporteret muskelsmerter, når sildenafil gives hyppigere end anbefalet. Bivirkningerne er milde til moderate, og incidensen og sværhedsgraden øges med dosis.

Efter markedsføring er følgende bivirkninger rapporteret:

Kroppen som helhed: Overfølsomhedsreaktioner (inklusive hududslæt).

Kardiovaskulære: Efter markedsføringen er der i forbindelse med brugen af VIAGRA rapporteret alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusive myokardieinfarkt, angina pectoris intermediært syndrom, pludselig hjertedød, ventrikulær arythmi, cerebrovaskulær blødning, forbigående iskæmisk anfald, hypertension, hypotension, synkope, takykardi og hjertebanken.

I sjældne tilfælde er der modtaget rapporter om hypotensive bivirkninger efter brug af sildenafil i kombination med alfa-blokkere.

Gastrointestinale: Opkastning.

Urogenitalt: Forlænget erektion og/eller priapisme.

Særlige sanser: Øjenlidelser: Øjensmerter og røde øjne/blodsprængte øjne.

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 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 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 sildenafiles vasodilatoriske 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 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 3.000 patienter mellem 19 og 87 år. Følgende patientgrupper var repræsenteret: Ældre (21%), patienter med hypertension (24%), diabetes mellitus (16%), iskæmisk hjertesygdom og andre kardiovaskulære sygdomme (14%), hyperlipidæmi (14%), rygmarvsskade (6%), depression (5%), transuretral resektion af prostata (TURP) (5%), radikal prostatektomi (4%). 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 afsnit 4.3 Kontraindikationer).

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 sildenafil. N-desmethylmetabolitten metaboliseres yderligere med en terminal halveringstid på ca. 4 timer.

Udskillelse

Sildenafils totale kropsclearance er 41 l/t med en deraf følgende terminalfasehalveringstid 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 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 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 nyreinsufficiens (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 nyreinsufficiens. På grund af høj interpersonvariabilitet er disse forskelle imidlertid ikke statistisk signifikante. Hos frivillige forsøgspersoner med svær nyreinsufficiens (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 nyreinsufficiens. 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 sildenafil clearances, 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 prækliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet og toksicitet i forbindelse med reproduktion.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Tabletterne: Cellulose, mikrokrySTALLINSK, calciumhydrogenfosfat (vandfrit), croscarmellosenatrium, magnesiumstearat.

Filmovertræk: Hypromellose, titandioxid (E171), lactose, triacetin, indigotin carmine aluminium lake (E132).

6.2 Uforligeligheder

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 (art og indhold)

Aclar/aluminium folie blisterplader i kartoner med 1, 4, 8 eller 12 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse, håndtering samt bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Storbritannien.

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/077/005-008

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

14 september 1998

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

VIAGRA 100 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 100 mg sildenafil som citrat.
Hjælpemidler er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukne tabletter.

100 mg tabletterne er blå filmovertrukne, afrundet diamantformede tabletter, mærket "PFIZER" på den ene side og "VGR 100" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

For at VIAGRA kan være effektiv, er seksuel stimulation nødvendig.

VIAGRA er ikke indiceret til anvendelse hos kvinder.

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 afsnit 5.2 Farmakokinetiske egenskaber - Absorption).

Anvendelse hos ældre

Da sildenafil clearance er reduceret hos ældre patienter (se afsnit 5.2 Farmakokinetiske egenskaber), bør en initialdosis på 25 mg anvendes. Vurderet ud fra effekt og tolerance kan dosis øges til 50 mg og 100 mg.

Anvendelse hos patienter med nyreinsufficiens

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

Da sildenafil clearance er nedsat hos patienter med alvorlig nyreinsufficiens (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

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 afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen) bør en startdosis på 25 mg overvejes til patienter i samtidig behandling med andre CYP3A4 hæmmere (se afsnit 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion).

4.3 Kontraindikationer

I overensstemmelse med dets kendte virkninger på nitrogenoxid/cyklisk guanosinmonofosfat (cGMP)-vejen (se afsnit 5.1 Farmakodynamiske egenskaber) 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).

Sikkerheden af sildenafil er ikke undersøgt i følgende patientundergrupper, og dets anvendelse er derfor kontraindiceret, indtil yderligere information er tilgængelig: 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).

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

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 afsnit 5.1 Farmakodynamiske egenskaber). 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 afsnit 4.3 Kontraindikationer).

Efter markedsføringen er der i forbindelse med brugen af VIAGRA rapporteret alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusiv myokardieinfarkt, angina pectoris intermediært syndrom, pludselig hjertedød, ventrikulær arytmi, cerebrovaskulær blødning, forbigående iskæmisk anfald, 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.

Sildenafil bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der får alfa-blokkere, da samtidig administration kan hos nogle patienter føre til symptomatisk hypotension (se afsnit 4.5). Sildenafil (>25 mg) bør tages mindst 4 timer før eller efter indtagelse af alfa-blokker.

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.

Samtidig indgift af sildenafil og ritonavir anbefales ikke (se afsnit 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion).

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.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virksomheder af andre præparater på sildenafil.

***In vitro* undersøgelser:**

Sildenafils 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 sildenafils 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 sildenafils C_{max} på 300% (4 gange) og en stigning i sildenafils plasma AUC på 1.000% (11 gange). Efter 24 timer er sildenafils 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 afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen) 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 2 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 afsnit 4.2 Dosering og indgivelsesmåde). 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 daglig i 5 dage) sås en 182% stigning i optagelsen af sildenafil (AUC). Hos normale raske mandlige frivillige forsøgspersoner var der for azithromycin (500

mg daglig 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, som er en svag CYP3A4 hæmmer af tarmvæggens metabolisme, kan give en mindre stigning i plasmakoncentrationen af sildenafil.

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

Skønt der ikke er foretaget specifikke interaktionsundersøgelser for alle lægemidler, viste populationsfarmakokinetiske analyser, at sildenafiles farmakokinetik ikke blev påvirket ved samtidig indgift med CYP2C9 hæmmere (som tolbutamid, warfarin, fenytoin), CYP2D6 hæmmere (som selektive serotonin re-uptake inhibitorer, 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).

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 ($IC_{50} > 150$ mikromol). Med sildenafil maksimal-plasmakoncentrationer på ca. 1 mikromol 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, såsom teofyllin eller dipyridamol.

***In vivo* undersøgelser:**

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, betablokkere, 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 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 afsnit 5.1 Farmakodynamiske egenskaber).

Samtidig administration af sildenafil hos patienter, der er i alfa-blokker-behandling, kan hos nogle patienter føre til symptomatisk hypotension, især ved høje doser af sildenafil (>25 mg). Det er mest sandsynligt, at dette indtræder indenfor 4 timer efter indtagelse af sildenafilet (forsigtighedsregler, se afsnit 4.4).

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

I overensstemmelse med sildenafilens kendte effekt på nitrogenoxid/cGMP-vejen (se afsnit 5.1, farmakodynamiske egenskaber) er det vist, at sildenafil forstærker den hypotensive effekt af nitrater. Indgift sammen med nitrogenoxid-donorer eller nitrater i en hvilken som helst form er derfor kontraindiceret (se afsnit 4.3 Kontraindikationer).

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

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

Følgende bivirkninger (med incidens >1%) er rapporteret hos patienter behandlet med anbefalede doser i kliniske undersøgelser:

Kardiovaskulære: Hovedpine (12,8%), rødmen/hedetur (10,4%), svimmelhed (1,2%).

Gastrointestinale: Dyspepsi (4,6%).

Respiratoriske: Nasal tilstopning (1,1%).

Særlige sanser: Synsforstyrrelser (1,9%); milde og forbigående, overvejende farvesyn, men også øget modtagelighed for lys eller sløret syn).

I undersøgelser med fast dosis var dyspepsi (12%) og ændret syn (11%) hyppigere ved 100 mg end ved lavere doser.

Herudover er der rapporteret muskelsmerter, når sildenafil gives hyppigere end anbefalet.

Bivirkningerne er milde til moderate, og incidensen og sværhedsgraden øges med dosis.

Efter markedsføring er følgende bivirkninger rapporteret:

Kroppen som helhed: Overfølsomhedsreaktioner (inklusive hududslæt).

Kardiovaskulære: Efter markedsføringen er der i forbindelse med brugen af VIAGRA rapporteret alvorlige kardiovaskulære hændelser, inklusive myokardieinfarkt, angina pectoris intermediært syndrom, pludselig hjertedød, ventrikulær arythmi, cerebrovaskulær blødning, forbigående iskæmisk anfald, hypertension, hypotension, synkope, takykardi og hjertebanken.

I sjældne tilfælde er der modtaget rapporter om hypotensive bivirkninger efter brug af sildenafil i kombination med alfa-blokkere.

Gastrointestinale: Opkastning.

Urogenitalt: Forlænget erektion og/eller priapisme.

Særlige sanser: Øjenlidelser: Øjensmerter og røde øjne/blodsprængte øjne.

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 vasodilatoriske 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 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 3.000 patienter mellem 19 og 87 år. Følgende patientgrupper var repræsenteret: Ældre (21%), patienter med hypertension (24%), diabetes mellitus (16%), iskæmisk hjertesygdom og andre kardiovaskulære sygdomme (14%), hyperlipidæmi (14%), rygmarvsskade (6%), depression (5%), transuretral resektion af prostata (TURP) (5%), radikal prostatektomi (4%). 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 afsnit 4.3 Kontraindikationer).

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 fosfodiesteraseselektivitetprofil 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 terminal halveringstid på ca. 4 timer.

Udskillelse

Sildenafiles totale kropsclearance er 41 l/t med en deraf følgende terminalfasehalveringstid 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 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 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 nyreinsufficiens (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 nyreinsufficiens. På grund af høj interpersonvariabilitet er disse forskelle imidlertid ikke statistisk signifikante. Hos frivillige forsøgspersoner med svær nyreinsufficiens (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 nyreinsufficiens. 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 prækliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet og toksicitet i forbindelse med reproduktion.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Tabletterne: Cellulose, mikrokrySTALLINSK, calciumhydrogenfosfat (vandfrit), croscarmellosenatrium, magnesiumstearat.

Filmovertræk: Hypromellose, titandioxid (E171), lactose, triacetin, indigotin carmine aluminium lake (E132).

6.2 Uforligeligheder

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 (art og indhold)

Aclar/aluminium folie blisterplader i kartoner med 1, 4, 8 eller 12 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse, håndtering samt bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer Limited, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Storbritannien.

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/98/077/009-012

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

14 september 1998

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL

Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden De begynder at tage dette lægemiddel.

- Gem indlægssedlen. De får muligvis behov for at læse den igen.
- Hvis De har yderligere spørgsmål, bedes De kontakte Deres læge eller apotek.
- Dette lægemiddel er ordineret til Dem personligt, og De bør ikke give det videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som Deres egne.

Denne indlægsseddel fortæller:

1. Hvad VIAGRA er, og hvad det anvendes til
2. Hvad De skal gøre, før De begynder at tage VIAGRA
3. Hvordan De tager VIAGRA
4. Hvilke mulige bivirkninger VIAGRA har
5. Hvordan De opbevarer VIAGRA
6. Yderligere oplysninger

VIAGRA 25 mg filmovertrukne tabletter
Sildenafil (som citrat)

- Det aktive stof i VIAGRA er sildenafil. Hver tablet indeholder 25 mg sildenafil (som citrat).
- De øvrige indholdsstoffer er:

Tabletterne: MikrokrySTALLINSK cellulose, calciumhydrogenfosfat (vandfrit), croscarmellosenatrium, magnesiumstearat.

Filmovertræk: Hypromellose, titandioxid (E171), laktose, triacetin, indigokarmin aluminium lake (E132).

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.

1. HVAD VIAGRA ER, OG HVAD DET ANVENDES TIL

VIAGRA filmovertrukne tabletter er blå med en afrundet diamantform. De er mærket "Pfizer" på den ene side og "VGR 25" på den anden side. Tabletterne findes i blisterpakninger med 1, 4, 8 eller 12 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

VIAGRA hører til en gruppe medicin, som kaldes fosfodiesterase type 5 hæmmere, som medvirker til at afslappe blodkarrene i penis og tillade blodet at strømme ind i penis ved seksuel stimulation.

VIAGRA hjælper kun til at få erektion ved seksuel stimulation. VIAGRA bør ikke anvendes, uden at der er 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, når en mand ikke kan få eller bevare en hård, rejst penis egnet til seksuel aktivitet.

2. HVAD DE SKAL GØRE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE VIAGRA

De må ikke tage VIAGRA:

- Hvis De tager medicin, som indeholder nitrater eller nitrogenoxiddonorer som amylnitrit ("poppers"). Sådan medicin gives ofte til lindring af angina pectoris (eller "brystsmerte"). VIAGRA kan forårsage en uønsket alvorlig øgning i disse præparaters virkning. Informer Deres læge, hvis De tager nogle af disse præparater. Er De usikker, så spørg lægen eller på apoteket.

- Hvis De er overfølsom (allergisk) over for sildenafil eller et af de øvrige indholdsstoffer i VIAGRA
- Hvis De har alvorlige hjerte- eller leverproblemer.
- Hvis De for nyligt har haft slagtilfælde eller hjerteanfald, eller hvis De har lavt blodtryk.
- Hvis De har visse alvorlige arvelige øjensygdomme (som retinitis pigmentosa).

Vær særlig forsigtig med at anvende VIAGRA:

Fortæl Deres læge

- hvis De har seglcelleanæmi (en abnormitet af de røde blodceller), leukæmi (blodkræft), multipelt myelom (knoglemarvskræft) eller en hvilken som helst sygdom eller deformitet af penis. Disse forhold kan kræve særlig opmærksomhed i forbindelse med indtagelse af medicin for erektil dysfunktion.
- hvis De har problemer med hjertet. Deres læge skal så omhyggeligt undersøge, om Deres hjerte kan tåle den ekstra anstrengelse, det er, at have sex.
- hvis De for tiden har mavesår eller blødningsforstyrrelser (som f.eks. hæmofili).

De bør ikke anvende VIAGRA sammen med anden behandling for erektil dysfunktion.

Særlige hensyn i forbindelse med børn:

VIAGRA bør ikke gives til børn under 18 år.

Særlige hensyn i forbindelse med ældre patienter over 65 år:

For ældre bør første dosis af VIAGRA tilpasses.

Særlige hensyn i forbindelse med patienter med nyre- eller leverproblemer:

Informér Deres egen læge, hvis De har nyre- eller leverproblemer. Lægen kan bestemme, at Deres dosis skal ændres.

Hvordan man anvender VIAGRA sammen med mad eller drikkevarer:

Når VIAGRA tages sammen med mad, kan det tage lidt længere tid førend VIAGRA virker.

Graviditet:

VIAGRA er ikke beregnet til kvinder.

Amning:

VIAGRA er ikke beregnet til kvinder.

Bilkørsel og betjening af maskiner:

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

Anvendelse af andre lægemidler:

Hvis De tager eller for nylig har taget andre lægemidler, bør De oplyse Deres læge eller apotek herom, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler.

VIAGRA tabletter kan påvirke virkningen af andre lægemidler, især midler til behandling af brystmerter. Hvis der indtræder alvorlige hændelser, bør alle, der er involveret i behandling af tilstanden informeres om, at der tages VIAGRA. Tag ikke VIAGRA sammen med anden medicin, uden at egen læge har anbefalet det.

VIAGRA kan forårsage alvorlig øgning i effekten af de lægemidler, som hedder nitrater og nitrogenoxiddonorer som amylnitrit ("poppers"). Disse anvendes ofte til lindring af angina pectoris (eller "brystsmerte"). De må ikke tage VIAGRA, hvis De også tager disse præparater.

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

Hvis De er i behandling med en alfa-blokker for eksempel til behandling af højt blodtryk eller prostataproblemer, skal De undgå at tage doser højere end 25 mg Viagra samtidig (indenfor 4 timer) med, at De tager Deres dosis af alfa-blokker.

3. HVORDAN DE TAGER VIAGRA

Når De tager VIAGRA, skal De altid nøje følge lægens anvisninger. De skal kontakte lægen eller apoteket, hvis De er usikker. Den normale dosis er 50 mg.

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

VIAGRA bør tages ca. en time inden seksuel aktivitet. Synk tabletten hel med noget vand.

VIAGRA hjælper kun til erektion ved seksuel stimulation. Uden seksuel stimulation fremkommer ingen rejsning. 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.

Indtagelse af alkohol kan forbigående svække evnen til at få rejsning. For at opnå maksimal effekt af medicinen, tilrådes det ikke at drikke store mængder alkohol inden indtagelse af VIAGRA.

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

VIAGRA bør ikke anvendes mere end én gang i døgnet.

Hvis De tager mere VIAGRA end De bør:

En dosis på over 100 mg vil ikke forøge virkningen. Derimod kan den give flere og kraftigere bivirkninger.

De bør ikke tage flere tabletter end Deres læge har sagt til Dem.

Hvis De tager flere tabletter end ordineret, bør De kontakte Deres læge.

4. HVILKE MULIGE BIVIRKNINGER VIAGRA HAR

Som alle andre lægemidler kan VIAGRA have bivirkninger. Disse bivirkninger er normalt milde til moderate.

De mest almindelige bivirkninger er hovedpine og rødmen i ansigtet. Mindre almindeligt rapporterede bivirkninger er dårlig fordøjelse, svimmelhed, tilstoppet næse og påvirkning af synet (inkl. farvesyn, øget lysfølsomhed eller sløret syn).

I sjældne tilfælde er der rapporteret blodsprængte øjne, smerte i øjet.

Muskelsmerter kan forekomme, hvis VIAGRA tages hyppigere end én gang daglig.

I sjældne tilfælde er der rapporteret vedvarende og nogle gange smertefulde erektioner efter indtagelse af VIAGRA. Hvis der opstår en sådan erektion, som fortsætter længere end 4 timer, bør De straks kontakte en læge.

Der er i sjældne tilfælde rapporteret overfølsomhedsreaktioner (inklusive hududslæt).

Der er i sjældne tilfælde rapporteret hjerteanfald, slagtilfælde, forstyrrelse af hjerterytmen og død hos mænd, der har taget VIAGRA. Hovedparten af disse mænd havde hjerteproblemer, før de tog denne medicin. Det er ikke muligt at afgøre, om disse hændelser direkte skyldes VIAGRA.

Hvis De får brystsmærter under eller efter samleje, er det særligt vigtigt, at De ikke tager nitrater men omgående kontakter Deres læge.

Hvis de får nogle af de oven for nævnte bivirkninger, **og hvis de er generende, alvorlige eller ikke svinder ved fortsat behandling**, bør De informere Deres læge.

Hvis De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De informere Deres læge eller apotek herom.

5. HVORDAN DE OPBEVARER VIAGRA

Opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Må ikke anvendes efter den udløbsdato, som er angivet på æsken.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

For yderligere oplysninger om dette lægemiddel bedes henvendelse rettet til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België /Belgique / Belgien

Pfizer S.A.
Rue Léon Theodor 102
B-1090 Bruxelles / Brussel/ Brüssel
Tél/Tel: +32 (0)2 421 15 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Rue Léon Theodor 102
B-1090 Bruxelles/Brussel – Belgique/ Belgien
Tél: +32 (0)2 421 15 11

Danmark

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
DK-2750 Ballerup
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Postbus 37
NL-2900 AA Capelle a/d IJssel
Tel: +31 (0)10 406 42 00

Deutschland

Pfizer GmbH
Pfizerstraße 1
D-76139 Karlsruhe
Tel: +49 (0)721 61 01 01

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Seidengasse 33-35
A-1070 Wien
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Αλκέτου 5
GR-116 33 Αθήνα
Τηλ: +30 210 7517981-3

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Apartado 30
P-2831-906 Coima
Tel: +351 21 227 8200

España

Pfizer S.A.
Avenida de Europa 20-B
Parque Empresarial La Moraleja
E-28108 Alcobendas (Madrid)
Tel: +34 91 490 99 00

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Lars Sonckin kaari 4/ Lars Soncks båge 4
FIN-02600 Espoo/ Esbo
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

France

Pfizer
23-25, Av. Du Dr Lannelongue
F- 75014 Paris
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Sverige

Pfizer AB
Box 501
S-183 25 Täby
Tel: +46 (0)8 519 062 00

Ireland

Pfizer Sales Ireland
Parkway House
Ballymount Road Lower
IRL-Dublin 12
Tel: +353 1800 633 363

United Kingdom

Pfizer Limited
Walton Oaks
Dorking Road
Tadworth
Surrey KT20 7NS – UK
Tel: +44 (0)1737 331111

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Via Valbondione, 113
I-00188 Roma
Tel: +39 06 33 18 21

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

INDLÆGSSEDDEL

Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden De begynder at tage dette lægemiddel.

- Gem indlægssedlen. De får muligvis behov for at læse den igen.
- Hvis De har yderligere spørgsmål, bedes De kontakte Deres læge eller apotek.
- Dette lægemiddel er ordineret til Dem personligt, og De bør ikke give det videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som Deres egne.

Denne indlægsseddel fortæller:

1. Hvad VIAGRA er, og hvad det anvendes til
2. Hvad De skal gøre, før De begynder at tage VIAGRA
3. Hvordan De tager VIAGRA
4. Hvilke mulige bivirkninger VIAGRA har
5. Hvordan De opbevarer VIAGRA
6. Yderligere oplysninger

VIAGRA 50 mg filmovertrukne tabletter
Sildenafil (som citrat)

- Det aktive stof i VIAGRA er sildenafil. Hver tablet indeholder 50 mg sildenafil (som citrat).
- De øvrige indholdsstoffer er:

Tabletterne: MikrokrySTALLINSK cellulose, calciumhydrogenfosfat (vandfrit), croscarmellosenatrium, magnesiumstearat.

Filmovertræk: Hypromellose, titandioxid (E171), laktose, triacetin, indigokarmin aluminium lake (E132).

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.

1. HVAD VIAGRA ER, OG HVAD DET ANVENDES TIL

VIAGRA filmovertrukne tabletter er blå med en afrundet diamantform. De er mærket "Pfizer" på den ene side og "VGR 50" på den anden side. Tabletterne findes i blisterpakninger med 1, 4, 8 eller 12 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

VIAGRA hører til en gruppe medicin, som kaldes fosfodiesterase type 5 hæmmere, som medvirker til at afslappe blodkarrene i penis og tillade blodet at strømme ind i penis ved seksuel stimulation.

VIAGRA hjælper kun til at få erektion ved seksuel stimulation. VIAGRA bør ikke anvendes, uden at der er 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, når en mand ikke kan få eller bevare en hård, rejst penis egnet til seksuel aktivitet.

2. HVAD DE SKAL GØRE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE VIAGRA

De må ikke tage VIAGRA:

- Hvis De tager medicin, som indeholder nitrater eller nitrogenoxiddonorer som amylnitrit ("poppers"). Sådan medicin gives ofte til lindring af angina pectoris (eller "brystsmerte"). VIAGRA kan forårsage en uønsket alvorlig øgning i disse præparaters virkning. Informer Deres læge, hvis De tager nogle af disse præparater. Er De usikker, så spørg lægen eller på apoteket.

- Hvis De er overfølsom (allergisk) over for sildenafil eller et af de øvrige indholdsstoffer i VIAGRA
- Hvis De har alvorlige hjerte- eller leverproblemer.
- Hvis De for nyligt har haft slagtilfælde eller hjerteanfald, eller hvis De har lavt blodtryk.
- Hvis De har visse alvorlige arvelige øjensygdomme (som retinitis pigmentosa).

Vær særlig forsigtig med at anvende VIAGRA:

Fortæl Deres læge

- hvis De har seglcelleanæmi (en abnormitet af de røde blodceller), leukæmi (blodkræft), multipelt myelom (knoglemarvskræft) eller en hvilken som helst sygdom eller deformitet af penis. Disse forhold kan kræve særlig opmærksomhed i forbindelse med indtagelse af medicin for erektil dysfunktion.
- hvis De har problemer med hjertet. Deres læge skal så omhyggeligt undersøge, om Deres hjerte kan tåle den ekstra anstrengelse, det er, at have sex.
- hvis De for tiden har mavesår eller blødningsforstyrrelser (som f.eks. hæmofili).

De bør ikke anvende VIAGRA sammen med anden behandling for erektil dysfunktion.

Særlige hensyn i forbindelse med børn:

VIAGRA bør ikke gives til børn under 18 år.

Særlige hensyn i forbindelse med ældre patienter over 65 år:

For ældre bør første dosis af VIAGRA tilpasses.

Særlige hensyn i forbindelse med patienter med nyre- eller leverproblemer:

Informér Deres egen læge, hvis De har nyre- eller leverproblemer. Lægen kan bestemme, at Deres dosis skal ændres.

Hvordan man anvender VIAGRA sammen med mad eller drikkevarer:

Når VIAGRA tages sammen med mad, kan det tage lidt længere tid førend VIAGRA virker.

Graviditet:

VIAGRA er ikke beregnet til kvinder.

Amning:

VIAGRA er ikke beregnet til kvinder.

Bilkørsel og betjening af maskiner:

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

Anvendelse af andre lægemidler:

Hvis De tager eller for nylig har taget andre lægemidler, bør De oplyse Deres læge eller apotek herom, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler.

VIAGRA tabletter kan påvirke virkningen af andre lægemidler, især midler til behandling af brystmerter. Hvis der indtræder alvorlige hændelser, bør alle, der er involveret i behandling af tilstanden informeres om, at der tages VIAGRA. Tag ikke VIAGRA sammen med anden medicin, uden at egen læge har anbefalet det.

VIAGRA kan forårsage alvorlig øgning i effekten af de lægemidler, som hedder nitrater og nitrogenoxiddonorer som amylnitrit ("poppers"). Disse anvendes ofte til lindring af angina pectoris (eller "brystsmerte"). De må ikke tage VIAGRA, hvis De også tager disse præparater.

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

Hvis De er i behandling med en alfa-blokker for eksempel til behandling af højt blodtryk eller prostataproblemer, skal De undgå at tage doser højere end 25 mg Viagra samtidig (indenfor 4 timer) med, at De tager Deres dosis af alfa-blokker.

3. HVORDAN DE TAGER VIAGRA

Når De tager, VIAGRA skal De altid nøje følge lægens anvisninger. De skal kontakte lægen eller apoteket, hvis De er usikker. Den normale dosis er 50 mg.

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

VIAGRA bør tages ca. en time inden seksuel aktivitet. Synk tabletten hel med noget vand.

VIAGRA hjælper kun til erektion ved seksuel stimulation. Uden seksuel stimulation fremkommer ingen rejsning. 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.

Indtagelse af alkohol kan forbigående svække evnen til at få rejsning. For at opnå maksimal effekt af medicinen, tilrådes det ikke at drikke store mængder alkohol inden indtagelse af VIAGRA.

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

VIAGRA bør ikke anvendes mere end én gang i døgnet.

Hvis De tager mere VIAGRA end De bør:

En dosis på over 100 mg vil ikke forøge virkningen. Derimod kan den give flere og kraftigere bivirkninger.

De bør ikke tage flere tabletter end Deres læge har sagt til Dem.

Hvis De tager flere tabletter end ordineret, bør De kontakte Deres læge.

4. HVILKE MULIGE BIVIRKNINGER VIAGRA HAR

Som alle andre lægemidler kan VIAGRA have bivirkninger. Disse bivirkninger er normalt milde til moderate.

De mest almindelige bivirkninger er hovedpine og rødmen i ansigtet. Mindre almindeligt rapporterede bivirkninger er dårlig fordøjelse, svimmelhed, tilstoppet næse og påvirkning af synet (inkl. farvesyn, øget lysfølsomhed eller sløret syn).

I sjældne tilfælde er der rapporteret blodsprængte øjne, smerte i øjet.

Muskelsmerter kan forekomme, hvis VIAGRA tages hyppigere end én gang daglig.

I sjældne tilfælde er der rapporteret vedvarende og nogle gange smertefulde erektioner efter indtagelse af VIAGRA. Hvis der opstår en sådan erektion, som fortsætter længere end 4 timer, bør De straks kontakte en læge.

Der er i sjældne tilfælde rapporteret overfølsomhedsreaktioner (inklusiv hududslæt).

Der er i sjældne tilfælde rapporteret hjerteanfald, slagtilfælde, forstyrrelse af hjerterytmen og død hos mænd, der har taget VIAGRA. Hovedparten af disse mænd havde hjerteproblemer, før de tog denne medicin. Det er ikke muligt at afgøre, om disse hændelser direkte skyldes VIAGRA.

Hvis De får brystsmertesmerter under eller efter samleje, er det særligt vigtigt, at De ikke tager nitrater men omgående kontakter Deres læge.

Hvis de får nogle af de oven for nævnte bivirkninger, **og hvis de er generende, alvorlige eller ikke svinder ved fortsat behandling**, bør De informere Deres læge.

Hvis De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De informere Deres læge eller apotek herom.

5. HVORDAN DE OPBEVARER VIAGRA

Opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Må ikke anvendes efter den udløbsdato, som er angivet på æsken.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

For yderligere oplysninger om dette lægemiddel bedes henvendelse rettet til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België /Belgique / Belgien

Pfizer S.A.
Rue Léon Theodor 102
B-1090 Bruxelles / Brussel/ Brüssel
Tél/Tel: +32 (0)2 421 15 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Rue Léon Theodor 102
B-1090 Bruxelles/Brussel – Belgique/ Belgien
Tél: +32 (0)2 421 15 11

Danmark

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
DK-2750 Ballerup
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Postbus 37
NL-2900 AA Capelle a/d IJssel
Tel: +31 (0)10 406 42 00

Deutschland

Pfizer GmbH
Pfizerstraße 1
D-76139 Karlsruhe
Tel: +49 (0)721 61 01 01

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Seidengasse 33-35
A-1070 Wien
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Αλκέτου 5
GR-116 33 Αθήνα
Τηλ: +30 210 7517981-3

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Apartado 30
P-2831-906 Coima
Tel: +351 21 227 8200

España

Pfizer S.A.
Avenida de Europa 20-B
Parque Empresarial La Moraleja
E-28108 Alcobendas (Madrid)
Tel: +34 91 490 99 00

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Lars Sonckin kaari 4/ Lars Soncks bäge 4
FIN-02600 Espoo/ Esbo
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

France

Pfizer
23-25, Av. Du Dr Lannelongue
F- 75014 Paris
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Sverige

Pfizer AB
Box 501
S-183 25 Täby
Tel: +46 (0)8 519 062 00

Ireland

Pfizer Sales Ireland
Parkway House
Ballymount Road Lower
IRL-Dublin 12
Tel: +353 1800 633 363

United Kingdom

Pfizer Limited
Walton Oaks
Dorking Road
Tadworth
Surrey KT20 7NS – UK
Tel: +44 (0)1737 331111

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Via Valbondione, 113
I-00188 Roma
Tel: +39 06 33 18 21

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

INDLÆGSSEDDEL

Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden De begynder at tage dette lægemiddel.

- Gem indlægssedlen. De får muligvis behov for at læse den igen.
- Hvis De har yderligere spørgsmål, bedes De kontakte Deres læge eller apotek.
- Dette lægemiddel er ordineret til Dem personligt, og De bør ikke give det videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som Deres egne.

Denne indlægsseddel fortæller:

1. Hvad VIAGRA er, og hvad det anvendes til
2. Hvad De skal gøre, før De begynder at tage VIAGRA
3. Hvordan De tager VIAGRA
4. Hvilke mulige bivirkninger VIAGRA har
5. Hvordan De opbevarer VIAGRA
6. Yderligere oplysninger

VIAGRA 100 mg filmovertrukne tabletter
Sildenafil (som citrat)

- Det aktive stof i VIAGRA er sildenafil. Hver tablet indeholder 100 mg sildenafil (som citrat).
- De øvrige indholdsstoffer er:

Tabletterne: MikrokrySTALLINSK cellulose, calciumhydrogenfosfat (vandfrit), croscarmellosenatrium, magnesiumstearat.

Filmovertræk: Hypromellose, titandioxid (E171), laktose, triacetin, indigokarmin aluminium lake (E132).

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.

1. HVAD VIAGRA ER, OG HVAD DET ANVENDES TIL

VIAGRA filmovertrukne tabletter er blå med en afrundet diamantform. De er mærket "Pfizer" på den ene side og "VGR 100" på den anden side. Tabletterne findes i blisterpakninger med 1, 4, 8 eller 12 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

VIAGRA hører til en gruppe medicin, som kaldes fosfodiesterase type 5 hæmmere, som medvirker til at afslappe blodkarrene i penis og tillade blodet at strømme ind i penis ved seksuel stimulation.

VIAGRA hjælper kun til at få erektion ved seksuel stimulation. VIAGRA bør ikke anvendes, uden at der er 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, når en mand ikke kan få eller bevare en hård, rejst penis egnet til seksuel aktivitet.

2. HVAD DE SKAL GØRE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE VIAGRA

De må ikke tage VIAGRA:

- Hvis De tager medicin, som indeholder nitrater eller nitrogenoxiddonorer som amylnitrit ("poppers"). Sådan medicin gives ofte til lindring af angina pectoris (eller "brystsmerte"). VIAGRA kan forårsage en uønsket alvorlig øgning i disse præparaters virkning. Informer Deres læge, hvis De tager nogle af disse præparater. Er De usikker, så spørg lægen eller på apoteket.

- Hvis De er overfølsom (allergisk) over for sildenafil eller et af de øvrige indholdsstoffer i VIAGRA
- Hvis De har alvorlige hjerte- eller leverproblemer.
- Hvis De for nyligt har haft slagtilfælde eller hjerteanfald, eller hvis De har lavt blodtryk.
- Hvis De har visse alvorlige arvelige øjensygdomme (som retinitis pigmentosa).

Vær særlig forsigtig med at anvende VIAGRA:

Fortæl Deres læge

- hvis De har seglcelleanæmi (en abnormitet af de røde blodceller), leukæmi (blodkræft), multipelt myelom (knoglemarvskræft) eller en hvilken som helst sygdom eller deformitet af penis. Disse forhold kan kræve særlig opmærksomhed i forbindelse med indtagelse af medicin for erektil dysfunktion.
- hvis De har problemer med hjertet. Deres læge skal så omhyggeligt undersøge, om Deres hjerte kan tåle den ekstra anstrengelse, det er, at have sex.
- hvis De for tiden har mavesår eller blødningsforstyrrelser (som f.eks. hæmofili).

De bør ikke anvende VIAGRA sammen med anden behandling for erektil dysfunktion.

Særlige hensyn i forbindelse med børn:

VIAGRA bør ikke gives til børn under 18 år.

Særlige hensyn i forbindelse med ældre patienter over 65 år:

For ældre bør første dosis af VIAGRA tilpasses.

Særlige hensyn i forbindelse med patienter med nyre- eller leverproblemer:

Informér Deres egen læge, hvis De har nyre- eller leverproblemer. Lægen kan bestemme, at Deres dosis skal ændres.

Hvordan man anvender VIAGRA sammen med mad eller drikkevarer:

Når VIAGRA tages sammen med mad, kan det tage lidt længere tid førend VIAGRA virker.

Graviditet:

VIAGRA er ikke beregnet til kvinder.

Amning:

VIAGRA er ikke beregnet til kvinder.

Bilkørsel og betjening af maskiner:

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

Anvendelse af andre lægemidler:

Hvis De tager eller for nylig har taget andre lægemidler, bør De oplyse Deres læge eller apotek herom, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler.

VIAGRA tabletter kan påvirke virkningen af andre lægemidler, især midler til behandling af brystmerter. Hvis der indtræder alvorlige hændelser, bør alle, der er involveret i behandling af tilstanden informeres om, at der tages VIAGRA. Tag ikke VIAGRA sammen med anden medicin, uden at egen læge har anbefalet det.

VIAGRA kan forårsage alvorlig øgning i effekten af de lægemidler, som hedder nitrater og nitrogenoxiddonorer som amylnitrit ("poppers"). Disse anvendes ofte til lindring af angina pectoris (eller "brystsmerte"). De må ikke tage VIAGRA, hvis De også tager disse præparater.

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

Hvis De er i behandling med en alfa-blokker for eksempel til behandling af højt blodtryk eller prostataproblemer, skal De undgå at tage doser højere end 25 mg Viagra samtidig (indenfor 4 timer) med, at De tager Deres dosis af alfa-blokker.

3. HVORDAN DE TAGER VIAGRA

Når De tager, VIAGRA skal De altid nøje følge lægens anvisninger. De skal kontakte lægen eller apoteket, hvis De er usikker. Den normale dosis er 50 mg.

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

VIAGRA bør tages ca. en time inden seksuel aktivitet. Synk tabletten hel med noget vand.

VIAGRA hjælper kun til erektion ved seksuel stimulation. Uden seksuel stimulation fremkommer ingen rejsning. 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.

Indtagelse af alkohol kan forbigående svække evnen til at få rejsning. For at opnå maksimal effekt af medicinen, tilrådes det ikke at drikke store mængder alkohol inden indtagelse af VIAGRA.

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

VIAGRA bør ikke anvendes mere end én gang i døgnet.

Hvis De tager mere VIAGRA end De bør:

En dosis på over 100 mg vil ikke forøge virkningen. Derimod kan den give flere og kraftigere bivirkninger.

De bør ikke tage flere tabletter end Deres læge har sagt til Dem.

Hvis De tager flere tabletter end ordineret, bør De kontakte Deres læge.

4. HVILKE MULIGE BIVIRKNINGER VIAGRA HAR

Som alle andre lægemidler kan VIAGRA have bivirkninger. Disse bivirkninger er normalt milde til moderate.

De mest almindelige bivirkninger er hovedpine og rødmen i ansigtet. Mindre almindeligt rapporterede bivirkninger er dårlig fordøjelse, svimmelhed, tilstoppet næse og påvirkning af synet (inkl. farvesyn, øget lysfølsomhed eller sløret syn).

I sjældne tilfælde er der rapporteret blodsprængte øjne, smerte i øjet.

Muskelsmerter kan forekomme, hvis VIAGRA tages hyppigere end én gang daglig.

I sjældne tilfælde er der rapporteret vedvarende og nogle gange smertefulde erektioner efter indtagelse af VIAGRA. Hvis der opstår en sådan erektion, som fortsætter længere end 4 timer, bør De straks kontakte en læge.

Der er i sjældne tilfælde rapporteret overfølsomhedsreaktioner (inklusive hududslæt).

Der er i sjældne tilfælde rapporteret hjerteanfald, slagtilfælde, forstyrrelse af hjerterytmen og død hos mænd, der har taget VIAGRA. Hovedparten af disse mænd havde hjerteproblemer, før de tog denne medicin. Det er ikke muligt at afgøre, om disse hændelser direkte skyldes VIAGRA.

Hvis De får bryst smerter under eller efter samleje, er det særligt vigtigt, at De ikke tager nitrater men omgående kontakter Deres læge.

Hvis de får nogle af de oven for nævnte bivirkninger, **og hvis de er generende, alvorlige eller ikke svinder ved fortsat behandling**, bør De informere Deres læge.

Hvis De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De informere Deres læge eller apotek herom.

5. HVORDAN DE OPBEVARER VIAGRA

Opbevares utilgængeligt for børn.

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Må ikke anvendes efter den udløbsdato, som er angivet på æsken.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

For yderligere oplysninger om dette lægemiddel bedes henvendelse rettet til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België /Belgique / Belgien

Pfizer S.A.
Rue Léon Theodor 102
B-1090 Bruxelles / Brussel/ Brüssel
Tél/Tel: +32 (0)2 421 15 11

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Rue Léon Theodor 102
B-1090 Bruxelles/Brussel – Belgique/ Belgien
Tél: +32 (0)2 421 15 11

Danmark

Pfizer ApS
Lautrupvang 8
DK-2750 Ballerup
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland

Pfizer bv
Postbus 37
NL-2900 AA Capelle a/d IJssel
Tel: +31 (0)10 406 42 00

Deutschland

Pfizer GmbH
Pfizerstraße 1
D-76139 Karlsruhe
Tel: +49 (0)721 61 01 01

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Seidengasse 33-35
A-1070 Wien
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα

Pfizer Hellas A.E.
Αλκέτου 5
GR-116 33 Αθήνα
Τηλ: +30 210 7517981-3

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Apartado 30
P-2831-906 Coima
Tel: +351 21 227 8200

España

Pfizer S.A.
Avenida de Europa 20-B
Parque Empresarial La Moraleja
E-28108 Alcobendas (Madrid)
Tel: +34 91 490 99 00

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Lars Sonckin kaari 4/ Lars Soncks bäge 4
FIN-02600 Espoo/ Esbo
Puh/Tel: +358(0)9 43 00 40

France

Pfizer
23-25, Av. Du Dr Lannelongue
F- 75014 Paris
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Sverige

Pfizer AB
Box 501
S-183 25 Täby
Tel: +46 (0)8 519 062 00

Ireland

Pfizer Sales Ireland
Parkway House
Ballymount Road Lower
IRL-Dublin 12
Tel: +353 1800 633 363

United Kingdom

Pfizer Limited
Walton Oaks
Dorking Road
Tadworth
Surrey KT20 7NS – UK
Tel: +44 (0)1737 331111

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Via Valbondione, 113
I-00188 Roma
Tel: +39 06 33 18 21

Denne indlægsseddel blev senest godkendt