

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

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

VIAGRA 25 mg filmomhulde tabletten

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

Elk tablet bevat sildenafilcitraat overeenkomend met 25 mg sildenafil.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 0,834 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Blauwe, afgeronde diamantvormige tabletten, gemerkt met aan de ene zijde “PFIZER” en aan de andere “VGR 25”.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

VIAGRA is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen mannen met erectiestoornissen, dit is het onvermogen een erectie te krijgen en te behouden, voldoende voor bevredigende seksuele activiteit.

Voor de werkzaamheid van VIAGRA is seksuele prikkeling noodzakelijk.

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

#### Dosering

##### *Gebruik door volwassenen*

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

#### Speciale populaties

##### Oudere patiënten

Een aanpassing van de dosering is bij ouderen niet nodig ( $\geq 65$  jaar).

##### Patiënten met verminderde nierfunctie

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

Daar de klaring van sildenafil verminderd is bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring  $< 30$  ml/min) dient een dosering van 25 mg te worden overwogen. Gebaseerd op de

effectiviteit en de verdraagbaarheid kan de dosis zo nodig stapsgewijs worden verhoogd tot 50 mg, maximaal 100 mg.

#### Patiënten met verminderde leverfunctie

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

#### Pediatrische patiënten

VIAGRA is niet geïndiceerd voor personen beneden 18 jaar.

#### Gebruik bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken

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

Om de kans op het ontwikkelen van orthostatische hypotensie bij patiënten die alfablokkerbehandeling krijgen te minimaliseren, dienen patiënten op alfablokkertherapie te zijn gestabiliseerd voordat wordt begonnen met de sildenafil behandeling. Bovendien dient aanvang van de sildenafilbehandeling met een dosering van 25 mg te worden overwogen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

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

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

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

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

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

## Cardiovasculaire risicofactoren

Er is een gering cardiaal risico verbonden aan seksuele activiteit. Daarom dienen artsen te overwegen de cardiovasculaire conditie van patiënten te onderzoeken vóór aanvang van de behandeling van erectiestoornissen. Sildenafil heeft vaatverwijdende eigenschappen, waardoor milde en voorbijgaande verlaging van de bloeddruk kan optreden (zie rubriek 5.1). Voordat sildenafil wordt voorgeschreven, dienen artsen zorgvuldig te overwegen of hun patiënten, met bepaalde onderliggende aandoeningen, niet-gewenste gevolgen kunnen ondervinden door dergelijke vaatverwijdende effecten, vooral in combinatie met seksuele activiteit. Patiënten die gevoeliger zijn voor vaatverwijders zijn onder andere patiënten met linker ventrikel outflow obstructie (zoals aorta stenose, hypertrofe obstructieve cardiomyopathie) of met het zeldzame syndroom van multipel systeem atrofie wat zich uit als ernstig gestoorde autonome controle van de bloeddruk.

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

Ernstige cardiovasculaire voorvallen, waaronder myocardinfarct, instabiele angina, plotselinge hartdood, ventriculaire aritmie, cerebrovasculaire hemorragie, transiënte ischemische aanvallen, hypertensie en hypotensie zijn in postmarketing-surveillance gemeld in de tijdsspanne waarin VIAGRA gebruikt werd. De meeste maar niet al deze patiënten vertoonden preëxistente cardiovasculaire risicofactoren. Vele voorvallen traden op tijdens of kort na seksuele activiteit en sommige kort na gebruik van VIAGRA zonder seksuele activiteit. Het is onmogelijk om na te gaan of deze voorvallen rechtstreeks verband houden met deze of andere factoren.

## Priapisme

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

Uit postmarketingervaring met sildenafil zijn lang aanhoudende erecties en priapisme gemeld. Wanneer een erectie langer dan 4 uur aanhoudt, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen. Als priapisme niet onmiddellijk wordt behandeld, kan dit leiden tot beschadiging van het penisweefsel en permanent verlies van de potentie.

## Gelijktijdig gebruik met andere PDE5-remmers of andere behandelingen voor erectiestoornissen

De veiligheid en werkzaamheid van sildenafil in combinatie met andere PDE5-remmers, of andere geneesmiddelen ter behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) die sildenafil bevatten (REVATIO), of andere behandelingswijzen van erectiestoornissen zijn niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van dergelijke combinaties afgeraden.

## Effecten op het gezichtsvermogen

Voorvallen van visusstoornissen zijn spontaan gemeld in relatie met de inname van sildenafil en andere PDE5-remmers (zie rubriek 4.8). Voorvallen van *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, een zeldzame aandoening, zijn spontaan en in een observationele studie gemeld in relatie met de inname van sildenafil en andere PDE5-remmers (zie rubriek 4.8). Patiënten dient te worden geadviseerd, om in geval van een plotselinge visusstoornis het gebruik van VIAGRA stop te zetten en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3).

## Gelijktijdig gebruik met ritonavir

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

## Gelijktijdig gebruik met alfablokkers

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

## Effect op bloeding

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

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

## Vrouwen

VIAGRA is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

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

### Invloeden van andere geneesmiddelen op sildenafil

#### *In-vitro-onderzoek*

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

#### *In-vivo-onderzoek*

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

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

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

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

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

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

Alhoewel er niet voor alle geneesmiddelen specifieke interactiestudies zijn uitgevoerd, bleek uit populatiefarmacokinetische analyses geen effect op de farmacokinetiek van sildenafil wanneer gelijktijdige behandeling werd toegepast met middelen uit de groep van CYP2C9-remmers (zoals tolbutamide, warfarine en fenytoïne), van CYP2D6-remmers (zoals selectieve serotonine-heropnameremmers, tricyclische antidepressiva), thiazide- en verwante diuretica, lis- en kaliumsparende diuretica, angiotensine converterende enzymremmers, calciumblokkers, bèta-adrenoreceptorantagonisten of middelen die het CYP450-metabolisme induceren (zoals rifampicine, barbituraten). In een studie bij gezonde mannelijke vrijwilligers resulteerde gelijktijdige toediening van de endotheline antagonist bosentan (een inductor van CYP3A4 (matig), CYP2C9 en mogelijk CYP2C19) bij steady state (125 mg tweemaal daags) met sildenafil bij steady state (80 mg driemaal daags) in een daling van 62,6% en 55,4% van respectievelijk sildenafil AUC en  $C_{max}$ . Om die reden wordt verwacht dat gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren, zoals rifampine, zal leiden tot grotere dalingen in de plasmaconcentraties van sildenafil.

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

#### Invloeden van sildenafil op andere geneesmiddelen

##### *In-vitro-onderzoek*

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

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

##### *In-vivo-onderzoek*

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

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

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

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

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

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

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

Bij gezonde mannelijke vrijwilligers resulteerde sildenafil bij steady state (80 mg driemaal daags) in een stijging van 49,8% van bosentan AUC en een stijging van 42% van bosentan  $C_{max}$  (125 mg tweemaal daags).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

VIAGRA is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken verricht bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

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

Er was geen effect op de spermamotiliteit en -morfologie na enkelvoudige orale doses van 100 mg sildenafil bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 5.1).

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

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

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

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van VIAGRA is gebaseerd op 9570 patiënten in 74 dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studies. De vaakst gerapporteerde bijwerkingen in klinische studies bij patiënten die met sildenafil werden behandeld, waren hoofdpijn, blozen, dyspepsie, verstopte neus, duizeligheid, misselijkheid, opvliegers, visusverstoring, cyanopsie en onscherp zien.

Bijwerkingen uit postmarketingsurveillance zijn tijdens een geschatte periode >10 jaar bijeengebracht. Aangezien niet alle bijwerkingen aan de vergunninghouder worden gemeld en worden opgenomen in de veiligheidsdatabank, kunnen de frequenties van deze reacties niet betrouwbaar worden vastgesteld.

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In onderstaande tabel zijn alle medisch belangrijke bijwerkingen, die optraden in klinische studies met een incidentie groter dan bij placebo, gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie (zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )).

Daarnaast is de frequentie van medisch belangrijke bijwerkingen, gerapporteerd uit postmarketingervaring, opgenomen als niet bekend.

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1: Medisch belangrijke bijwerkingen, gerapporteerd met een incidentie groter dan bij placebo in gecontroleerde klinische studies, en medisch belangrijke bijwerkingen gerapporteerd uit postmarketingsurveillance.**

Systeem/Orgaanklasse	Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Zelden ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	
Infecties en parasitaire aandoeningen			Rinitis		
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Slaperigheid, Hypo-esthesie	Cerebrovasculair accident, Voorbijgaande ischemische aanval, Convulsie*, Herhaald optreden van convulsie*, Syncope	



Systeem/Orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	
Oogaandoeningen		Afwijkingen in het kleuren-zien**, Visusver-storing, Onscherp zien	Traanaandoe-ningen***, Oogpijn, Fotofobie, Fotopsie, Oculaire hyperemie, Visuele helderheid, Conjunctivitis	Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)*, Retinale bloedvat-occlusie*, Retinale bloeding, Arteriosclero-tische retinopathie, Retinale stoornis, Glaucoom, Gezichtsveld-defect, Diplopie, Verminderde gezichtsscherpte, Myopie, Asthenopie, Glasvochttroe-beling, Irisstoornis, Mydriasis, Halovisie, Oogedeem, Oogzwellling, Oogaandoening, Conjunctivale hyperemie, Oogirritatie, Abnormaal gevoel in oog, Ooglidoedeem, Sclerale verkleuring	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo, Tinnitus	Doofheid	
Hartaandoeningen			Tachycardie, Hartkloppingen	Plotselinge hartdood*, Myocardinfarct, Ventriculaire aritmie*, Atriumfibrilleren, Instabiele angina	
Bloedvataandoeningen		Blozen, Opvliegers	Hypertensie, Hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Verstopte neus	Epistaxis, Sinuscongestie	Dichtgeknepen keel, Neusoedeem, Droge neus	

Systeem/Orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Misselijkheid, Dyspepsie	Gastro-oesofageale refluxziekte, Braken, Pijn in de bovenbuik, Droge mond	Orale hypoesthesie	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Uitslag	Stevens-Johnson syndroom (SJS)*, Toxische epidermale necrolyse (TEN)*	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Myalgie, Pijn in de extremiteiten		
Nier- en urinewegaandoeningen			Hematurie		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Penisbloeding, Priapisme*, Hemospermie, Toegenomen erectie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Pijn op de borst, Vermoeidheid, Warm hebben	Prikkelbaarheid	
Onderzoeken			Verhoogde hartslag		

\*Alleen melding tijdens postmarketingsurveillance

\*\* Afwijkingen in het kleureuzien: Chloropsie, Chromatopsie, Cyanopsie, Erytropsie en Xanthopsie

\*\*\* Traanaandoeningen: Droog oog, Lacrimale stoornis en Verhoogde tranenvloed

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

#### **4.9 Overdosering**

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

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme

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

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

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

#### Farmacodynamische effecten

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

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

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

Een dubbelblind, placebogecontroleerd belastingsonderzoek beoordeelde 144 patiënten met erectiestoornissen en chronische stabiele angina die regelmatig anti-angina-geneesmiddelen kregen (behalve nitraten). De resultaten toonden geen klinisch relevante verschillen tussen sildenafil en placebo wat betreft tijd tot beperking van de angina.

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

Er was geen effect op de motiliteit of de morfologie van het sperma bij gezonde vrijwilligers na een eenmalige orale dosis van 100 mg sildenafil (zie rubriek 4.6).

#### *Meer informatie over klinisch onderzoek*

In klinisch onderzoek is sildenafil toegediend aan meer dan 8000 patiënten in de leeftijd van 19 tot 87 jaar. De volgende patiëntengroepen waren vertegenwoordigd: ouderen (19,9%), patiënten met hypertensie (30,9%), diabetes mellitus (20,3%), ischemische hartziekte (5,8%), hyperlipidemie (19,8%), ruggenmergbeschadiging (0,6%), depressie (5,2%), transurethrale resectie van de prostaat (3,7%), radicale prostatectomie (3,3%). De volgende groepen waren niet goed vertegenwoordigd of uitgesloten van het klinisch onderzoek: patiënten die net een bekkenoperatie hadden ondergaan, patiënten in de fase na radiotherapie, patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen en patiënten met bepaalde cardiovasculaire condities (zie rubriek 4.3).

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

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

#### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met VIAGRA in alle subgroepen van pediatrische patiënten met erectiestoornissen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

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

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

### Distributie

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

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

### Biotransformatie

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

### Eliminatie

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

### Farmacokinetiek bij speciale patiëntencategorieën

#### *Ouderen*

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

#### *Nierfunctiestoornissen*

Bij vrijwilligers met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring = 30-80 ml/min) veranderde de farmacokinetiek van sildenafil, na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 50 mg niet. De gemiddelde AUC en  $C_{\max}$  van de N-desmethylmetabooliet nam toe met respectievelijk 126% en 73%, vergeleken met in leeftijd vergelijkbare vrijwilligers zonder nierfunctiestoornissen.

Door grote inter-individuele variabiliteit zijn deze verschillen echter niet statistisch significant. Bij vrijwilligers met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 ml/min) verminderde de klaring van sildenafil, wat leidde tot een gemiddelde verhoging van de AUC (100%) en de C<sub>max</sub> (88%) vergeleken met vrijwilligers van dezelfde leeftijd zonder nierfunctiestoornis. Bovendien zijn de AUC en de C<sub>max</sub> van de N-desmethylmetaboliet ook significant verhoogd met respectievelijk 79% en 200%.

#### *Leverfunctiestoornissen*

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

microkristallijne cellulose  
calciumwaterstoffosfaat (anhydraat)  
natriumcroscarmellose  
magnesiumstearaat

#### Filmomhulling:

hypromellose  
titaandioxide (E171)  
lactose monohydraat  
triacetine  
indigokarmijn aluminiumlak (E132)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

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

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

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

PVC/aluminium blisters in doosjes van 2, 4, 8 of 12 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

EU/1/98/077/002-004

EU/1/98/077/013

## **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 september 1998

Datum van laatste verlenging: 14 september 2008

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

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

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

VIAGRA 50 mg filmomhulde tabletten

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

Elk tablet bevat sildenafilcitraat overeenkomend met 50 mg sildenafil.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 1,667 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Blauwe, afgeronde diamantvormige tabletten, gemerkt met aan de ene zijde “PFIZER” en aan de andere “VGR 50”.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

VIAGRA is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen mannen met erectiestoornissen, dit is het onvermogen een erectie te krijgen en te behouden, voldoende voor bevredigende seksuele activiteit.

Voor de werkzaamheid van VIAGRA is seksuele prikkeling noodzakelijk.

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

#### Dosering

##### *Gebruik door volwassenen*

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

#### Speciale populaties

##### Oudere patiënten

Een aanpassing van de dosering is bij ouderen niet nodig ( $\geq 65$  jaar).

##### Patiënten met verminderde nierfunctie

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

Daar de klaring van sildenafil verminderd is bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring  $< 30$  ml/min) dient een dosering van 25 mg te worden overwogen. Gebaseerd op de



effectiviteit en de verdraagbaarheid kan de dosis zo nodig stapsgewijs worden verhoogd tot 50 mg, maximaal 100 mg.

#### Patiënten met verminderde leverfunctie

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

#### Pediatrische patiënten

VIAGRA is niet geïndiceerd voor personen beneden 18 jaar.

#### Gebruik bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken

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

Om de kans op het ontwikkelen van orthostatische hypotensie bij patiënten die alfablokkerbehandeling krijgen te minimaliseren, dienen patiënten op alfablokkertherapie te zijn gestabiliseerd voordat wordt begonnen met de sildenafil behandeling. Bovendien dient aanvang van de sildenafilbehandeling met een dosering van 25 mg te worden overwogen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

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

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

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

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

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

## Cardiovasculaire risicofactoren

Er is een gering cardiaal risico verbonden aan seksuele activiteit. Daarom dienen artsen te overwegen de cardiovasculaire conditie van patiënten te onderzoeken vóór aanvang van de behandeling van erectiestoornissen. Sildenafil heeft vaatverwijdende eigenschappen, waardoor milde en voorbijgaande verlaging van de bloeddruk kan optreden (zie rubriek 5.1). Voordat sildenafil wordt voorgeschreven, dienen artsen zorgvuldig te overwegen of hun patiënten, met bepaalde onderliggende aandoeningen, niet-gewenste gevolgen kunnen ondervinden door dergelijke vaatverwijdende effecten, vooral in combinatie met seksuele activiteit. Patiënten die gevoeliger zijn voor vaatverwijders zijn onder andere patiënten met linker ventrikel outflow obstructie (zoals aorta stenose, hypertrofe obstructieve cardiomyopathie) of met het zeldzame syndroom van multipel systeem atrofie wat zich uit als ernstig gestoorde autonome controle van de bloeddruk.

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

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

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

## Priapisme

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

Uit postmarketingervaring met sildenafil zijn lang aanhoudende erecties en priapisme gemeld. Wanneer een erectie langer dan 4 uur aanhoudt, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen. Als priapisme niet onmiddellijk wordt behandeld, kan dit leiden tot beschadiging van het penisweefsel en permanent verlies van de potentie.

## Gelijktijdig gebruik met andere PDE5-remmers of andere behandelingen voor erectiestoornissen

De veiligheid en werkzaamheid van sildenafil in combinatie met andere PDE5-remmers, of andere geneesmiddelen ter behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) die sildenafil bevatten (REVATIO), of andere behandelingswijzen van erectiestoornissen zijn niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van dergelijke combinaties afgeraden.

## Effecten op het gezichtsvermogen

Voorvallen van visusstoornissen zijn spontaan gemeld in relatie met de inname van sildenafil en andere PDE5-remmers (zie rubriek 4.8). Voorvallen van *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, een zeldzame aandoening, zijn spontaan en in een observationele studie gemeld in relatie met de inname van sildenafil en andere PDE5-remmers (zie rubriek 4.8). Patiënten dient te worden geadviseerd, om in geval van een plotselinge visusstoornis het gebruik van VIAGRA stop te zetten en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3).

## Gelijktijdig gebruik met ritonavir

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

### Gelijktijdig gebruik met alfablokkers

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

### Effect op bloeding

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

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

### Vrouwen

VIAGRA is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

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

### Invloeden van andere geneesmiddelen op sildenafil

#### *In-vitro-onderzoek*

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

#### *In-vivo-onderzoek*

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

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

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

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

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

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

Alhoewel er niet voor alle geneesmiddelen specifieke interactiestudies zijn uitgevoerd, bleek uit populatiefarmacokinetische analyses geen effect op de farmacokinetiek van sildenafil wanneer gelijktijdige behandeling werd toegepast met middelen uit de groep van CYP2C9-remmers (zoals tolbutamide, warfarine en fenytoïne), van CYP2D6-remmers (zoals selectieve serotonineheropnameremmers, tricyclische antidepressiva), thiazide- en verwante diuretica, lis- en kaliumsparende diuretica, angiotensine converterende enzymremmers, calciumblokkers, bèta-adrenoreceptorantagonisten of middelen die het CYP450-metabolisme induceren (zoals rifampicine, barbituraten). In een studie bij gezonde mannelijke vrijwilligers resulteerde gelijktijdige toediening van de endotheline antagonist bosentan (een inductor van CYP3A4 (matig), CYP2C9 en mogelijk CYP2C19) bij steady state (125 mg tweemaal daags) met sildenafil bij steady state (80 mg driemaal daags) in een daling van 62,6% en 55,4% van respectievelijk sildenafil AUC en  $C_{max}$ . Om die reden wordt verwacht dat gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren, zoals rifampine, zal leiden tot grotere dalingen in de plasmaconcentraties van sildenafil.

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

#### Invloeden van sildenafil op andere geneesmiddelen

##### *In-vitro-onderzoek*

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

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

##### *In-vivo-onderzoek*

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

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

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

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

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

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

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

Bij gezonde mannelijke vrijwilligers resulteerde sildenafil bij steady state (80 mg driemaal daags) in een stijging van 49,8% van bosentan AUC en een stijging van 42% van bosentan  $C_{max}$  (125 mg tweemaal daags).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

VIAGRA is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken verricht bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

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

Er was geen effect op de spermamotiliteit en -morfologie na enkelvoudige orale doses van 100 mg sildenafil bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 5.1).

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

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

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

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van VIAGRA is gebaseerd op 9570 patiënten in 74 dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studies. De vaakst gerapporteerde bijwerkingen in klinische studies bij patiënten die met sildenafil werden behandeld, waren hoofdpijn, blozen, dyspepsie, verstopte neus, duizeligheid, misselijkheid, opvliegers, visusverstoring, cyanopsie en onscherp zien.

Bijwerkingen uit postmarketingsurveillance zijn tijdens een geschatte periode >10 jaar bijeengebracht. Aangezien niet alle bijwerkingen aan de vergunninghouder worden gemeld en worden opgenomen in de veiligheidsdatabank, kunnen de frequenties van deze reacties niet betrouwbaar worden vastgesteld.

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In onderstaande tabel zijn alle medisch belangrijke bijwerkingen, die optraden in klinische studies met een incidentie groter dan bij placebo, gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie (zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )).

Daarnaast is de frequentie van medisch belangrijke bijwerkingen, gerapporteerd uit postmarketingervaring, opgenomen als niet bekend.

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1: Medisch belangrijke bijwerkingen, gerapporteerd met een incidentie groter dan bij placebo in gecontroleerde klinische studies, en medisch belangrijke bijwerkingen gerapporteerd uit postmarketingsurveillance.**

Systeem/Orgaanklasse	Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Zelden ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	
Infecties en parasitaire aandoeningen			Rinitis		
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Slaperigheid, Hypo-esthesie	Cerebrovasculair accident, Voorbijgaande ischemische aanval, Convulsie*, Herhaald optreden van convulsie*, Syncope	

Systeem/Orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	
Oogaandoeningen		Afwijkingen in het kleuren-zien**, Visusver-storing, Onscherp zien	Traanaandoe-ningen***, Oogpijn, Fotofobie, Fotopsie, Oculaire hyperemie, Visuele helderheid, Conjunctivitis	Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)*, Retinale bloedvat-occlusie*, Retinale bloeding, Arterio-sclerotische retinopathie, Retinale stoornis, Glaucoom, Gezichtsveld-defect, Diplopie, Verminderde gezichts-scherpte, Myopie, Asthenopie, Glasvocht-troebeling, Irisstoornis, Mydriasis, Halovisie, Oogedeem, Oogzwellig, Oogaan-doening, Conjunctivale hyperemie, Oogirritatie, Abnormaal gevoel in oog, Ooglid-oedeem, Sclerale verkleuring	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo, Tinnitus	Doofheid	
Hartaandoeningen			Tachycardie, Hartkloppingen	Plotselinge hartdood*, Myocard-infarct, Ventriculaire aritmie*, Atrium-	

Systeem/Orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	
				fibrilleren, Instabiele angina	
Bloedvataandoeningen		Blozen, Opvliegers	Hypertensie, Hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Verstopte neus	Epistaxis, Sinuscongestie	Dichtgeknepen keel, Neusoedeem, Droge neus	
Maagdarmstelsel- aandoeningen		Misselijk- heid, Dyspepsie	Gastro-oesofageale refluxziekte, Braken, Pijn in de bovenbuik, Droge mond	Orale hypo- esthesie	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Uitslag	Stevens- Johnson syndroom (SJS)*, Toxische epidermale necrolyse (TEN)*	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen			Myalgie, Pijn in de extremiteten		
Nier- en urinerwegaandoeningen			Hematurie		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Penisbloeding, Priapisme*, Hemato- spermie, Toegenomen erectie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen			Pijn op de borst, Vermoeidheid, Warm hebben	Prikkel- baarheid	
Onderzoeken			Verhoogde hartslag		

\*Alleen melding tijdens postmarketingsurveillance

\*\* Afwijkingen in het kleurenzien: Chloropsie, Chromatopsie, Cyanopsie, Erytropsie en Xanthopsie

\*\*\* Traanaandoeningen: Droog oog, Lacrimale stoornis en Verhoogde tranenvloed

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden



gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

#### **4.9 Overdosering**

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

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

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

##### Werkingsmechanisme

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

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

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

##### Farmacodynamische effecten

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

##### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Twee klinische studies zijn specifiek ontworpen om de periode te bestuderen na dosering, gedurende welke sildenafil een erectie kan veroorzaken in antwoord op seksuele stimulatie. In een penis-

plethysmografie (RigiScan) studie met nuchtere patiënten die sildenafil toegediend kregen, was de tijd tot aanvang van werking bij patiënten die een erectie kregen met een rigiditeit van 60% (voldoende voor geslachtsgemeenschap) 25 minuten (bereik: 12-37 minuten). In een aparte RigiScan-studie was sildenafil nog in staat een erectie te veroorzaken als reactie op seksuele stimulatie tot 4 à 5 uur na de dosistoediening.

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

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

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

Een dubbelblind, placebogecontroleerd belastingsonderzoek beoordeelde 144 patiënten met erectiestoornissen en chronische stabiele angina die regelmatig anti-angina-geneesmiddelen kregen (behalve nitraten). De resultaten toonden geen klinisch relevante verschillen tussen sildenafil en placebo wat betreft tijd tot beperking van de angina.

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

Er was geen effect op de motiliteit of de morfologie van het sperma bij gezonde vrijwilligers na een eenmalige orale dosis van 100 mg sildenafil (zie rubriek 4.6).

#### *Meer informatie over klinisch onderzoek*

In klinisch onderzoek is sildenafil toegediend aan meer dan 8000 patiënten in de leeftijd van 19 tot 87 jaar. De volgende patiëntengroepen waren vertegenwoordigd: ouderen (19,9%), patiënten met hypertensie (30,9%), diabetes mellitus (20,3%), ischemische hartziekte (5,8%), hyperlipidemie (19,8%), ruggenmergbeschadiging (0,6%), depressie (5,2%), transurethrale resectie van de prostaat (3,7%), radicale prostatectomie (3,3%). De volgende groepen waren niet goed vertegenwoordigd of uitgesloten van het klinisch onderzoek: patiënten die net een bekkenoperatie hadden ondergaan, patiënten in de fase na radiotherapie, patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen en patiënten met bepaalde cardiovasculaire condities (zie rubriek 4.3).

In studies met vaste doses was het aantal patiënten dat een erectieverbetering tijdens de behandeling meldde 62% (25 mg), 74% (50 mg) en 82% (100 mg), vergeleken met 25% in de placebogroep. In gecontroleerd klinisch onderzoek was de incidentie van stopzetting van de behandeling met sildenafil laag en vergelijkbaar met placebo. Over alle studies genomen, was het percentage patiënten dat met sildenafil werd behandeld en verbetering meldde als volgt: bij psychogene erectiestoornissen (84%), bij gemengde erectiestoornissen (77%), bij organische erectiestoornissen (68%), bij ouderen (67%),

bij diabetes mellitus (59%), bij ischemische hartziekten (69%), bij hypertensie (68%), bij transurethrale resectie van de prostaat (61%), bij radicale prostatectomie (43%), bij ruggenmergbeschadiging (83%), bij depressie (75%). De veiligheid en effectiviteit van sildenafil bleven gehandhaafd gedurende het langetermijnonderzoek.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met VIAGRA in alle subgroepen van pediatrische patiënten met erectiestoornissen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

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

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

### Distributie

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

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

### Biotransformatie

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

### Eliminatie

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

## Farmacokinetiek bij speciale patiëntencategorieën

### *Ouderen*

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

### *Nierfunctiestoornissen*

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

### *Leverfunctiestoornissen*

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

microkristallijne cellulose  
calciumwaterstoffosfaat (anhydraat)  
natriumcroscarmellose  
magnesiumstearaat

#### Filmomhulling:

hypromellose  
titaandioxide (E171)  
lactose monohydraat  
triacetine  
indigokarmijn aluminiumlak (E132)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

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

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

PVC/aluminium blisters in doosjes of secundaire, hitteverzegelde kaartverpakking van 2, 4, 8 of 12 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

EU/1/98/077/006-008

EU/1/98/077/014

EU/1/98/077/016-019

## **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 september 1998

Datum van laatste verlenging: 14 september 2008

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

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VIAGRA 100 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat sildenafilcitraat overeenkomend met 100 mg sildenafil.

### Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 3,334 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Blauwe, afgeronde diamantvormige tabletten, gemerkt met aan de ene zijde “PFIZER” en aan de andere “VGR 100”.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

VIAGRA is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen mannen met erectiestoornissen, dit is het onvermogen een erectie te krijgen en te behouden, voldoende voor bevredigende seksuele activiteit.

Voor de werkzaamheid van VIAGRA is seksuele prikkeling noodzakelijk.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### *Gebruik door volwassenen*

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

#### Speciale populaties

##### Oudere patiënten

Een aanpassing van de dosering is bij ouderen niet nodig ( $\geq 65$  jaar).

##### Patiënten met verminderde nierfunctie

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

Daar de klaring van sildenafil vermindert is bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring  $< 30$  ml/min) dient een dosering van 25 mg te worden overwogen. Gebaseerd op de

effectiviteit en de verdraagbaarheid kan de dosis zo nodig stapsgewijs worden verhoogd tot 50 mg, maximaal 100 mg.

#### Patiënten met verminderde leverfunctie

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

#### Pediatische patiënten

VIAGRA is niet geïndiceerd voor personen beneden 18 jaar.

#### Gebruik bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken

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

Om de kans op het ontwikkelen van orthostatische hypotensie bij patiënten die alfablokkerbehandeling krijgen te minimaliseren, dienen patiënten op alfablokkertherapie te zijn gestabiliseerd voordat wordt begonnen met de sildenafil behandeling. Bovendien dient aanvang van de sildenafilbehandeling met een dosering van 25 mg te worden overwogen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

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

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

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

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

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

## Cardiovasculaire risicofactoren

Er is een gering cardiaal risico verbonden aan seksuele activiteit. Daarom dienen artsen te overwegen de cardiovasculaire conditie van patiënten te onderzoeken vóór aanvang van de behandeling van erectiestoornissen. Sildenafil heeft vaatverwijdende eigenschappen, waardoor milde en voorbijgaande verlaging van de bloeddruk kan optreden (zie rubriek 5.1). Voordat sildenafil wordt voorgeschreven, dienen artsen zorgvuldig te overwegen of hun patiënten, met bepaalde onderliggende aandoeningen, niet-gewenste gevolgen kunnen ondervinden door dergelijke vaatverwijdende effecten, vooral in combinatie met seksuele activiteit. Patiënten die gevoeliger zijn voor vaatverwijders zijn onder andere patiënten met linker ventrikel outflow obstructie (zoals aorta stenose, hypertrofe obstructieve cardiomyopathie) of met het zeldzame syndroom van multipel systeem atrofie wat zich uit als ernstig gestoorde autonome controle van de bloeddruk.

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

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

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

## Priapisme

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

Uit postmarketingervaring met sildenafil zijn lang aanhoudende erecties en priapisme gemeld. Wanneer een erectie langer dan 4 uur aanhoudt, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen. Als priapisme niet onmiddellijk wordt behandeld, kan dit leiden tot beschadiging van het penisweefsel en permanent verlies van de potentie.

## Gelijktijdig gebruik met andere PDE5-remmers of andere behandelingen voor erectiestoornissen

De veiligheid en werkzaamheid van sildenafil in combinatie met andere PDE5-remmers, of andere geneesmiddelen ter behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) die sildenafil bevatten (REVATIO), of andere behandelingswijzen van erectiestoornissen zijn niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van dergelijke combinaties afgeraden.

## Effecten op het gezichtsvermogen

Voorvallen van visusstoornissen zijn spontaan gemeld in relatie met de inname van sildenafil en andere PDE5-remmers (zie rubriek 4.8). Voorvallen van *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, een zeldzame aandoening, zijn spontaan en in een observationele studie gemeld in relatie met de inname van sildenafil en andere PDE5-remmers (zie rubriek 4.8). Patiënten dient te worden geadviseerd, om in geval van een plotselinge visusstoornis het gebruik van VIAGRA stop te zetten en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3).

## Gelijktijdig gebruik met ritonavir

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



### Gelijktijdig gebruik met alfablokkers

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

### Effect op bloeding

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

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

### Vrouwen

VIAGRA is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

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

### Invloeden van andere geneesmiddelen op sildenafil

#### *In-vitro-onderzoek*

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

#### *In-vivo-onderzoek*

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

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

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

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

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

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

Alhoewel er niet voor alle geneesmiddelen specifieke interactiestudies zijn uitgevoerd, bleek uit populatiefarmacokinetische analyses geen effect op de farmacokinetiek van sildenafil wanneer gelijktijdige behandeling werd toegepast met middelen uit de groep van CYP2C9-remmers (zoals tolbutamide, warfarine en fenytoïne), van CYP2D6-remmers (zoals selectieve serotonine-heropnameremmers, tricyclische antidepressiva), thiazide- en verwante diuretica, lis- en kaliumsparende diuretica, angiotensine converterende enzymremmers, calciumblokkers, bèta-adrenoreceptorantagonisten of middelen die het CYP450-metabolisme induceren (zoals rifampicine, barbituraten). In een studie bij gezonde mannelijke vrijwilligers resulteerde gelijktijdige toediening van de endotheline antagonist bosentan (een inductor van CYP3A4 (matig), CYP2C9 en mogelijk CYP2C19) bij steady state (125 mg tweemaal daags) met sildenafil bij steady state (80 mg driemaal daags) in een daling van 62,6% en 55,4% van respectievelijk sildenafil AUC en  $C_{max}$ . Om die reden wordt verwacht dat gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren, zoals rifampine, zal leiden tot grotere dalingen in de plasmaconcentraties van sildenafil.

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

#### Invloeden van sildenafil op andere geneesmiddelen

##### *In-vitro-onderzoek*

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

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

##### *In-vivo-onderzoek*

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

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

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

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

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

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

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

Bij gezonde mannelijke vrijwilligers resulteerde sildenafil bij steady state (80 mg driemaal daags) in een stijging van 49,8% van bosentan AUC en een stijging van 42% van bosentan  $C_{max}$  (125 mg tweemaal daags).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

VIAGRA is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken verricht bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

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

Er was geen effect op de spermamotiliteit en -morfologie na enkelvoudige orale doses van 100 mg sildenafil bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 5.1).

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

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

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

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van VIAGRA is gebaseerd op 9570 patiënten in 74 dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studies. De vaakst gerapporteerde bijwerkingen in klinische studies bij patiënten die met sildenafil werden behandeld, waren hoofdpijn, blozen, dyspepsie, verstopte neus, duizeligheid, misselijkheid, opvliegers, visusverstoring, cyanopsie en onscherp zien.

Bijwerkingen uit postmarketingsurveillance zijn tijdens een geschatte periode >10 jaar bijeengebracht. Aangezien niet alle bijwerkingen aan de vergunninghouder worden gemeld en worden opgenomen in de veiligheidsdatabank, kunnen de frequenties van deze reacties niet betrouwbaar worden vastgesteld.

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In onderstaande tabel zijn alle medisch belangrijke bijwerkingen, die optraden in klinische studies met een incidentie groter dan bij placebo, gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie (zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )).

Daarnaast is de frequentie van medisch belangrijke bijwerkingen, gerapporteerd uit postmarketingervaring, opgenomen als niet bekend.

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1: Medisch belangrijke bijwerkingen, gerapporteerd met een incidentie groter dan bij placebo in gecontroleerde klinische studies, en medisch belangrijke bijwerkingen gerapporteerd uit postmarketingsurveillance.**

<b>Systeem/Orgaan-klasse</b>	<b>Zeer vaak (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Vaak (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Soms (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Zelden (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	
Infecties en parasitaire aandoeningen			Rinitis		
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Slaperigheid, Hypo-esthesie	Cerebrovasculair accident, Voorbijgaande ischemische aanval, Convulsie*, Herhaald optreden van convulsie*, Syncope	

<b>Systeem/Orgaan- klasse</b>	<b>Zeer vaak (≥1/10)</b>	<b>Vaak (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Soms (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>	<b>Zelden (≥1/10.000, &lt;1/1.000)</b>	
Oogaandoeningen		Afwijkingen in het kleurenzien**, Visusverstoring, Onscherp zien	Traanaandoeningen***, Oogpijn, Fotofobie, Fotopsie, Oculaire hyperemie, Visuele helderheid, Conjunctivitis	Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)*, Retinale bloedvatocclusie*, Retinale bloeding, Arterio-sclerotische retinopathie, Retinale stoornis, Glaucoom, Gezichtsvelddefect, Diplopie, Verminderde gezichtsscherpte, Myopie, Asthenopie, Glasvochtroebeling, Irisstoornis, Mydriasis, Halovisie, Oogedeem, Oogzwellling, Oogaandoening, Conjunctivale hyperemie, Oogirritatie, Abnormaal gevoel in oog, Ooglidoedeem, Sclerale verkleuring	
Evenwichtsorganen ooraandoeningen			Vertigo, Tinnitus	Doofheid	
Hartaandoeningen			Tachycardie, Hartkloppingen	Plotselinge hartdood*, Myocardinfarct, Ventriculaire aritmie*, Atriumfibrilleren, Instabiele angina	
Bloedvataandoeningen		Blozen, Opvliegers	Hypertensie, Hypotensie		

Systeem/Orgaan-klasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Verstopte neus	Epistaxis, Sinuscongestie	Dichtgeknepen keel, Neusoedeem, Droge neus	
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Misselijkheid, Dyspepsie	Gastro-oesofageale refluxziekte, Braken, Pijn in de bovenbuik, Droge mond	Orale hypoesthesie	
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Uitslag	Stevens-Johnson syndroom (SJS)*, Toxische epidermale necrolyse (TEN)*	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Myalgie, Pijn in de extremiteiten		
Nier- en urineweg-aandoeningen			Hematurie		
Voortplantingsstelsel - en borstaandoeningen				Penisbloeding, Priapisme*, Hematospermie, Toegenomen erectie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Pijn op de borst, Vermoeidheid, Warm hebben	Prikkelbaarheid	
Onderzoeken			Verhoogde hartslag		

\*Alleen melding tijdens postmarketing surveillance

\*\* Afwijkingen in het kleurenzien: Chloropsie, Chromatopsie, Cyanopsie, Erytropsie en Xanthopsie

\*\*\* Traanaandoeningen: Droog oog, Lacrimale stoornis en Verhoogde tranenvloed

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

#### **4.9 Overdosering**

In onderzoeken bij vrijwilligers met eenmalige doseringen tot 800 mg waren de bijwerkingen vergelijkbaar met die bij lagere doseringen, zij het ernstiger en met een toegenomen incidentie. Doses van 200 mg gaven geen toename van de effectiviteit maar verhoogden de incidentie van bijwerkingen

(hoofdpijn, blozen, duizeligheid, dyspepsie, verstopte neus en veranderingen van het gezichtsvermogen).

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

#### Werkingsmechanisme

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

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

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

#### Farmacodynamische effecten

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

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

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

Een dubbelblind, placebogecontroleerd belastingsonderzoek beoordeelde 144 patiënten met erectiestoornissen en chronische stabiele angina die regelmatig anti-angina-geneesmiddelen kregen (behalve nitraten). De resultaten toonden geen klinisch relevante verschillen tussen sildenafil en placebo wat betreft tijd tot beperking van de angina.

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

Er was geen effect op de motiliteit of de morfologie van het sperma bij gezonde vrijwilligers na een eenmalige orale dosis van 100 mg sildenafil (zie rubriek 4.6).

#### *Meer informatie over klinisch onderzoek*

In klinisch onderzoek is sildenafil toegediend aan meer dan 8000 patiënten in de leeftijd van 19 tot 87 jaar. De volgende patiëntengroepen waren vertegenwoordigd: ouderen (19,9%), patiënten met hypertensie (30,9%), diabetes mellitus (20,3%), ischemische hartziekte (5,8%), hyperlipidemie (19,8%), ruggenmergbeschadiging (0,6%), depressie (5,2%), transurethrale resectie van de prostaat (3,7%), radicale prostatectomie (3,3%). De volgende groepen waren niet goed vertegenwoordigd of uitgesloten van het klinisch onderzoek: patiënten die net een bekkenoperatie hadden ondergaan, patiënten in de fase na radiotherapie, patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen en patiënten met bepaalde cardiovasculaire condities (zie rubriek 4.3).

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

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



## Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met VIAGRA in alle subgroepen van pediatrische patiënten met erectiestoornissen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

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

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

#### Distributie

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

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

#### Biotransformatie

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

#### Eliminatie

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

#### Farmacokinetiek bij speciale patiëntencategorieën

##### *Ouderen*

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

### *Nierfunctiestoornissen*

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

### *Leverfunctiestoornissen*

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

microkristallijne cellulose  
calciumwaterstoffosfaat (anhydraat)  
natriumcroscarmellose  
magnesiumstearaat

#### Filmomhulling:

hypromellose  
titaandioxide (E171)  
lactose monohydraat  
triacetine  
indigokarmijn aluminiumlak (E132)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

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

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

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

PVC/aluminium blisters in doosjes van 2, 4, 8 of 12 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

EU/1/98/077/010-012

EU/1/98/077/015

## **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 september 1998

Datum van laatste verlenging: 14 september 2008

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

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

VIAGRA 50 mg orodispergeerbare tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat sildenafilcitraat overeenkomend met 50 mg sildenafil.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet.

Blauwe, afgeronde diamantvormige tabletten, gemerkt met aan de ene zijde “V50” en aan de andere onbedrukt.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

VIAGRA is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen mannen met erectiestoornissen, dit is het onvermogen een erectie te krijgen en te behouden, voldoende voor bevredigende seksuele activiteit.

Voor de werkzaamheid van VIAGRA is seksuele prikkeling noodzakelijk.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### *Gebruik door volwassenen*

Viagra moet naar behoefte ongeveer één uur voorafgaand aan seksuele activiteit worden ingenomen. De aanbevolen dosis is 50 mg, ingenomen op de nuchtere maag, omdat gelijktijdige inname met voedsel de absorptie vertraagt en het effect van de orodispergeerbare tablet vertraagt (zie rubriek 5.2). Op grond van de effectiviteit en de verdraagbaarheid kan de dosis worden verhoogd tot 100 mg. De maximaal aanbevolen dosis is 100 mg. Voor patiënten bij wie een dosisverhoging nodig is naar 100 mg, moeten twee 50 mg orodispergeerbare tabletten achter elkaar worden ingenomen. De maximaal aanbevolen doseringsfrequentie is eenmaal per dag. Wanneer een dosis van 25 mg is vereist, dient het gebruik van de 25 mg filmomhulde tabletten worden aanbevolen.

#### Speciale populaties

##### *Oudere patiënten*

Een aanpassing van de dosering is bij ouderen niet nodig ( $\geq 65$  jaar).

##### *Patiënten met verminderde nierfunctie*

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

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

### Patiënten met verminderde leverfunctie

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

### Pediatrische patiënten

VIAGRA is niet geïndiceerd voor personen beneden 18 jaar.

### Gebruik bij patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken

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

Om de kans op het ontwikkelen van orthostatische hypotensie bij patiënten die alfablokkerbehandeling krijgen te minimaliseren, dienen patiënten op alfablokkertherapie te zijn gestabiliseerd voordat wordt begonnen met de sildenafil behandeling. Bovendien dient aanvang van de sildenafilbehandeling met een dosering van 25 mg te worden overwogen (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De orodispergeerbare tablet moet in de mond worden gelegd, op de tong, tot deze uiteenvalt. Daarna moet de tablet worden doorgeslikt, met of zonder water. Hij moet direct nadat hij uit de blisterverpakking is gehaald, worden ingenomen. Voor patiënten die een tweede 50 mg orodispergeerbare tablet dienen in te nemen om tot een dosis van 100 mg te komen, geldt dat zij de tweede tablet dienen in te nemen nadat de eerste tablet geheel uiteen is gevallen.

Er is een aanzienlijke vertraging in absorptie wanneer orodispergeerbare tabletten worden ingenomen met een maaltijd met een hoog vetgehalte vergeleken met inname op de nuchtere maag (zie rubriek 5.2). Aanbevolen wordt orodispergeerbare tabletten in te nemen op de nuchtere maag. Orodispergeerbare tabletten kunnen met of zonder water worden ingenomen.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van de) in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

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

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

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

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

##### Cardiovasculaire risicofactoren

Er is een gering cardiaal risico verbonden aan seksuele activiteit. Daarom dienen artsen te overwegen de cardiovasculaire conditie van patiënten te onderzoeken vóór aanvang van de behandeling van erectiestoornissen. Sildenafil heeft vaatverwijdende eigenschappen, waardoor milde en voorbijgaande verlaging van de bloeddruk kan optreden (zie rubriek 5.1). Voordat sildenafil wordt voorgeschreven, dienen artsen zorgvuldig te overwegen of hun patiënten, met bepaalde onderliggende aandoeningen, niet-gewenste gevolgen kunnen ondervinden door dergelijke vaatverwijdende effecten, vooral in combinatie met seksuele activiteit. Patiënten die gevoeliger zijn voor vaatverwijders zijn onder andere patiënten met linker ventrikel outflow obstructie (zoals aorta stenose, hypertrofe obstructieve cardiomyopathie) of met het zeldzame syndroom van multipel systeem atrofie wat zich uit als ernstig gestoorde autonome controle van de bloeddruk.

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

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

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

##### Priapisme

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

Uit postmarketingervaring met sildenafil zijn lang aanhoudende erecties en priapisme gemeld. Wanneer een erectie langer dan 4 uur aanhoudt, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen. Als priapisme niet onmiddellijk wordt behandeld, kan dit leiden tot beschadiging van het penisweefsel en permanent verlies van de potentie.

##### Gelijktijdig gebruik met andere PDE5-remmers of andere behandelingen voor erectiestoornissen

De veiligheid en werkzaamheid van sildenafil in combinatie met andere PDE5-remmers, of andere geneesmiddelen ter behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) die sildenafil bevatten (REVATIO), of andere behandelingswijzen van erectiestoornissen zijn niet onderzocht. Daarom wordt het gebruik van dergelijke combinaties afgeraden.

##### Effecten op het gezichtsvermogen

Voorvallen van visusstoornissen zijn spontaan gemeld in relatie met de inname van sildenafil en andere PDE5-remmers (zie rubriek 4.8). Voorvallen van *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, een zeldzame aandoening, zijn spontaan en in een observationele studie gemeld in relatie met de inname van sildenafil en andere PDE5-remmers (zie rubriek 4.8). Patiënten dient te worden

geadviseerd, om in geval van een plotselinge visusstoornis het gebruik van VIAGRA stop te zetten en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3).

#### Gelijktijdig gebruik met ritonavir

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

#### Gelijktijdig gebruik met alfablokkers

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

#### Effect op bloeding

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

#### Vrouwen

VIAGRA is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

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

#### Invloeden van andere geneesmiddelen op sildenafil

##### *In-vitro-onderzoek*

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

##### *In-vivo-onderzoek*

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

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

ritonavir niet aanbevolen (zie rubriek 4.4) en in geen geval mag de maximale dosis van sildenafil 25 mg per 48 uur overschrijden.

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

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

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

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

Alhoewel er niet voor alle geneesmiddelen specifieke interactiestudies zijn uitgevoerd, bleek uit populatiefarmacokinetische analyses geen effect op de farmacokinetiek van sildenafil wanneer gelijktijdige behandeling werd toegepast met middelen uit de groep van CYP2C9-remmers (zoals tolbutamide, warfarine en fenytoïne), van CYP2D6-remmers (zoals selectieve serotonine-heropnameremmers, tricyclische antidepressiva), thiazide- en verwante diuretica, lis- en kaliumsparende diuretica, angiotensine converterende enzymremmers, calciumblokkers, bèta-adrenoreceptorantagonisten of middelen die het CYP450-metabolisme induceren (zoals rifampicine, barbituraten). In een studie bij gezonde mannelijke vrijwilligers resulteerde gelijktijdige toediening van de endotheline antagonist bosentan (een inductor van CYP3A4 (matig), CYP2C9 en mogelijk CYP2C19) bij steady state (125 mg tweemaal daags) met sildenafil bij steady state (80 mg driemaal daags) in een daling van 62,6% en 55,4% van respectievelijk sildenafil AUC en  $C_{max}$ . Om die reden wordt verwacht dat gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren, zoals rifampine, zal leiden tot grotere dalingen in de plasmaconcentraties van sildenafil.

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

#### Invoeden van sildenafil op andere geneesmiddelen

##### *In-vitro-onderzoek*

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

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

##### *In-vivo-onderzoek*

In overeenstemming met het effect op het stikstofoxide/cGMP mechanisme (zie rubriek 5.1), gaf sildenafil een potentiëring van de hypotensieve effecten van nitraten. Gelijktijdige toediening van



middelen die stikstofoxide afgeven of nitraten, in welke vorm dan ook, is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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

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

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

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

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

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

Bij gezonde mannelijke vrijwilligers resulteerde sildenafil bij steady state (80 mg driemaal daags) in een stijging van 49,8% van bosentan AUC en een stijging van 42% van bosentan  $C_{max}$  (125 mg tweemaal daags).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

VIAGRA is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken verricht bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

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

Er was geen effect op de spermamotiliteit en -morfologie na enkelvoudige orale doses van 100 mg sildenafil bij gezonde vrijwilligers (zie rubriek 5.1).

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

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

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

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van VIAGRA is gebaseerd op 9570 patiënten in 74 dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studies. De vaakst gerapporteerde bijwerkingen in klinische studies bij patiënten die met sildenafil werden behandeld, waren hoofdpijn, blozen, dyspepsie, verstopte neus, duizeligheid, misselijkheid, opvliegers, visusverstoring, cyanopsie en onscherp zien.

Bijwerkingen uit postmarketingsurveillance zijn tijdens een geschatte periode >10 jaar bijeengebracht. Aangezien niet alle bijwerkingen aan vergunninghouder worden gemeld en worden opgenomen in de veiligheidsdatabank, kunnen de frequenties van deze reacties niet betrouwbaar worden vastgesteld.

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In onderstaande tabel zijn alle medisch belangrijke bijwerkingen, die optraden in klinische studies met een incidentie groter dan bij placebo, gerangschikt naar systeem/orgaanklasse en frequentie (zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )).

Daarnaast is de frequentie van medisch belangrijke bijwerkingen, gerapporteerd uit postmarketingervaring, opgenomen als niet bekend.

Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1: Medisch belangrijke bijwerkingen, gerapporteerd met een incidentie groter dan bij placebo in gecontroleerde klinische studies, en medisch belangrijke bijwerkingen gerapporteerd uit postmarketingsurveillance.**

Systeem/Orgaanklasse	Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )	Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Zelden ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	
Infecties en parasitaire aandoeningen			Rinitis		
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Slaperigheid, Hypo-esthesie	Cerebrovasculair accident, Voorbijgaande ischemische aanval, Convulsie*, Herhaald optreden van convulsie*, Syncope	

Systeem/Orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	
Oogaandoeningen		Afwijkingen in het kleurenzien**, Visusverstoring, Onscherp zien	Traanaandoeningen***, Oogpijn, Fotofobie, Fotopsie, Oculaire hyperemie, Visuele helderheid, Conjunctivitis	Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)*, Retinale bloedvatocclusie*, Retinale bloeding, Arterio-sclerotische retinopathie, Retinale stoornis, Glaucoom, Gezichtsvelddefect, Diplopie, Verminderde gezichtscherpte, Myopie, Asthenopie, Glasvochtroebeling, Irisstoornis, Mydriasis, Halovisie, Oogedeem, Oogzwellings, Oogaandoening, Conjunctivale hyperemie, Oogirritatie, Abnormaal gevoel in oog, Ooglid-oedeem, Sclerale verkleuring	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Vertigo, Tinnitus	Doofheid	
Hartaandoeningen			Tachycardie, Hartkloppingen	Plotselinge hartdood*, Myocardinfarct, Ventriculaire aritmie*, Atrium-	

Systeem/Orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	
				fibrilleren, Instabiele angina	
Bloedvataandoeningen		Blozen, Opvliegers	Hypertensie, Hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Verstopte neus	Epistaxis, Sinuscongestie	Dichtgeknepen keel, Neusoedeem, Droge neus	
Maagdarmsstelsel- aandoeningen		Misselijkheid, Dyspepsie	Gastro- oesofageale refluxziekte, Braken, Pijn in de bovenbuik, Droge mond	Orale hypo- esthesie	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Uitslag	Stevens- Johnson syndroom (SJS)*, Toxische epidermale necrolyse (TEN)*	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen			Myalgie, Pijn in de extremiteiten		
Nier- en urine-wegaandoeningen			Hematurie		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Penisbloeding, Priapisme*, Hemato- spermie, Toegenomen erectie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen			Pijn op de borst, Vermoeidheid, Warm hebben	Prikkel- baarheid	
Onderzoeken			Verhoogde hartslag		

\*Alleen melding tijdens postmarketingsurveillance

\*\* Afwijkingen in het kleureuzien: Chloropsie, Chromatopsie, Cyanopsie, Erytropsie en Xanthopsie

\*\*\* Traanaandoeningen: Droog oog, Lacrimale stoornis en Verhoogde tranenvloed

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

### **4.9 Overdosering**

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

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

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

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

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

#### Farmacodynamische effecten

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

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

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

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

Een dubbelblind, placebogecontroleerd belastingsonderzoek beoordeelde 144 patiënten met erectiestoornissen en chronische stabiele angina die regelmatig anti-angina-geneesmiddelen kregen (behalve nitraten). De resultaten toonden geen klinisch relevante verschillen tussen sildenafil en placebo wat betreft tijd tot beperking van de angina.

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

Er was geen effect op de motiliteit of de morfologie van het sperma bij gezonde vrijwilligers na een eenmalige orale dosis van 100 mg sildenafil (zie rubriek 4.6).

### *Meer informatie over klinisch onderzoek*

In klinisch onderzoek is sildenafil toegediend aan meer dan 8000 patiënten in de leeftijd van 19 tot 87 jaar. De volgende patiëntengroepen waren vertegenwoordigd: ouderen (19,9%), patiënten met hypertensie (30,9%), diabetes mellitus (20,3%), ischemische hartziekte (5,8%), hyperlipidemie (19,8%), ruggenmergbeschadiging (0,6%), depressie (5,2%), transurethrale resectie van de prostaat (3,7%), radicale prostatectomie (3,3%). De volgende groepen waren niet goed vertegenwoordigd of uitgesloten van het klinisch onderzoek: patiënten die net een bekkenoperatie hadden ondergaan, patiënten in de fase na radiotherapie, patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen en patiënten met bepaalde cardiovasculaire condities (zie rubriek 4.3).

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

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

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

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met VIAGRA in alle subgroepen van pediatrische patiënten met erectiestoornissen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

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

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

In een klinisch onderzoek bij 36 gezonde mannen van 45 jaar en ouder werd waargenomen dat 50 mg orodispergeerbare tabletten, toegediend zonder water, bio-equivalent waren aan de 50 mg filmomhulde tabletten. In hetzelfde onderzoek was de AUC onveranderd, maar de gemiddelde  $C_{max}$  was 14% lager wanneer 50 mg orodispergeerbare tabletten werden toegediend met water vergeleken met een 50 mg filmomhulde tablet.

Wanneer orodispergeerbare tabletten worden ingenomen met een maaltijd met een hoog vetgehalte wordt de absorptiesnelheid van sildenafil vermindert, wordt de mediane  $T_{max}$  vertraagd met ongeveer 3,4 uur en worden de gemiddelde  $C_{max}$  en AUC vermindert met respectievelijk ongeveer 59% en 12%, vergeleken met toediening van orodispergeerbare tabletten op de nuchtere maag (zie rubriek 4.2).

### Distributie

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

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

## Biotransformatie

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

## Eliminatie

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

## Farmacokinetiek bij speciale patiëntencategorieën

### *Ouderen*

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

### *Nierfunctiestoornissen*

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

### *Leverfunctiestoornissen*

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Microkristallijne cellulose  
Silica, colloidaal watervrij  
Croscarmellosenatrium



Magnesiumstearaat  
Indigokarmijn aluminiumlak (E132)  
Sucralose  
Mannitol  
Crospovidon  
Polyvinylacetaat  
Povidon

De smaakstoffen bevatten:

Maltodextrine  
Dextrine

De natuurlijke smaakstoffen bevatten:

Maltodextrine  
Glycerol (E422)  
Propyleenglycol (E1520)

De citroensmaakstof bevat:

Maltodextrine  
Alfa-tocoferol (E307)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

Aluminium blisters in doosjes van 2, 4, 8 of 12 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

EU/1/98/077/020  
EU/1/98/077/021  
EU/1/98/077/022  
EU/1/98/077/023

**9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 september 1998

Datum van laatste verlenging: 14 september 2008

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

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Fareva Amboise  
Zone Industrielle  
29 route des Industries  
37530 Pocé-sur-Cisse  
Frankrijk

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

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

## **A. ETIKETERING**

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

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

VIAGRA 25 mg filmomhulde tabletten  
Sildenafil

**2. GEHALTE AAN WERKZAAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat sildenafilcitraat overeenkomend met 25 mg sildenafil.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose  
Zie bijsluiter voor nadere informatie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

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

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

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

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

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

Registratiehouder:  
Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Verenigd Koninkrijk

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

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

**13. BATCHNUMMER**

Charge:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

VIAGRA 25 mg



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

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

VIAGRA 50 mg filmomhulde tabletten  
Sildenafil

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat sildenafilcitraat overeenkomend met 50 mg sildenafil.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose  
Zie bijsluiter voor nadere informatie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

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

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

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

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

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

Registratiehouder:  
Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Verenigd Koninkrijk

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

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

**13. BATCHNUMMER**

Charge:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

VIAGRA 50 mg

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**SECUNDAIRE, HITTEVERZEGELDE KAARTVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

VIAGRA 50 mg filmomhulde tabletten  
Sildenafil

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat sildenafilcitraat overeenkomend met 50 mg sildenafil.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose  
Zie bijsluiter voor nadere informatie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

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

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

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

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

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

Registratiehouder:  
Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/98/077/016 (2 filmomhulde tabletten)  
EU/1/98/077/017 (4 filmomhulde tabletten)  
EU/1/98/077/018 (8 filmomhulde tabletten)  
EU/1/98/077/019 (12 filmomhulde tabletten)

**13. BATCHNUMMER**

Charge:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

VIAGRA 50 mg

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

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

VIAGRA 100 mg filmomhulde tabletten  
Sildenafil

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat sildenafilcitraat overeenkomend met 100 mg sildenafil.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose  
Zie bijsluiter voor nadere informatie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

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

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

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

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

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

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

Registratiehouder:  
Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Verenigd Koninkrijk

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

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

**13. BATCHNUMMER**

Charge:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

VIAGRA 100 mg

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

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

VIAGRA 50 mg smelttabletten  
Sildenafil

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat sildenafilcitraat overeenkomend met 50 mg sildenafil.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

2 smelttabletten  
4 smelttabletten  
8 smelttabletten  
12 smelttabletten

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

In de mond oplossen.

Het wordt aanbevolen de tablet op de nuchtere maag in te nemen.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

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

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

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

Registratiehouder:  
Pfizer Limited  
Sandwich  
Kent CT13 9NJ  
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/98/077/020 (2 smeltabletten)  
EU/1/98/077/021 (4 smeltabletten)  
EU/1/98/077/022 (8 smeltabletten)  
EU/1/98/077/023 (12 smeltabletten)

**13. BATCHNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

VIAGRA 50 mg smeltabletten



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

VIAGRA 25 mg tabletten  
Sildenafil

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

Pfizer

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Charge

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

VIAGRA 50 mg tabletten  
Sildenafil

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

Pfizer

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Charge:

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

VIAGRA 100 mg tabletten  
Sildenafil

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

Pfizer

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Charge:

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

VIAGRA 50 mg smelttabletten  
Sildenafil

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

Pfizer

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Charge:

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **VIAGRA 25 mg filmomhulde tabletten** Sildenafil

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is VIAGRA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is VIAGRA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

VIAGRA bevat de werkzame stof sildenafil die behoort tot de groep medicijnen onder de naam "fosfodiësterase-type 5 (PDE5)-remmers". Het middel ontspant de bloedvaten in de penis, waardoor er bloed in de penis kan stromen tijdens seksuele opwinding. U zult met VIAGRA alleen een erectie krijgen wanneer u seksueel geprikkeld wordt.

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

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u geneesmiddelen gebruikt die "nitraten" worden genoemd, omdat deze combinatie kan leiden tot een gevaarlijke daling van uw bloeddruk. Vertel uw arts dat u deze geneesmiddelen gebruikt die vaak ter verlichting van angina pectoris (of "pijn op de borst") worden gegeven. Wanneer u dit niet zeker weet, vraag het dan aan uw arts of apotheker.
- Als u geneesmiddelen gebruikt die stikstofmonoxide afgeven, zoals amylnitriet ("poppers"), omdat deze combinatie eveneens kan leiden tot een gevaarlijke daling van uw bloeddruk.
- Als u een ernstig hartprobleem of leverprobleem hebt.
- Als u recent een beroerte of een hartaanval hebt gehad of wanneer u een lage bloeddruk hebt.
- Als u een bepaalde, zeldzame erfelijke oogafwijking hebt (zoals retinitis pigmentosa).

- Als u ooit verlies van het gezichtsvermogen hebt gehad vanwege *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy* (NAION).

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- als u sikkelcelanemie (een afwijking van de rode bloedcellen), leukemie (bloedcelkanker) of multipel myeloom (beenmergkanker) hebt.
- als u een misvorming van uw penis hebt of de ziekte van Peyronie.
- als u hartproblemen hebt. Uw arts dient zorgvuldig te controleren of uw hart de extra belasting van seksuele activiteit aankan.
- als u een maagzweer hebt, of een bloedingstoornis (zoals hemofilie).
- als u plotseling een vermindering of verlies van het gezichtsvermogen ervaart, stop dan met de inname van VIAGRA en neem direct contact op met uw arts.

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

U dient VIAGRA niet te gebruiken in combinatie met geneesmiddelen ter behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) die sildenafil bevatten of in combinatie met andere PDE5-remmers.

U dient VIAGRA niet te gebruiken als u geen erectiestoornissen hebt.

U dient VIAGRA niet te gebruiken als u een vrouw bent.

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

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

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

VIAGRA dient niet te worden gegeven aan personen onder de 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast VIAGRA nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

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

U dient geen VIAGRA te gebruiken indien u geneesmiddelen gebruikt die "nitraten" worden genoemd, omdat de combinatie van deze geneesmiddelen tot een gevaarlijke daling van uw bloeddruk kan leiden. Vertel uw arts, apotheker of verpleegkundige altijd dat u dit soort geneesmiddelen gebruikt die vaak worden gebruikt ter verlichting van angina pectoris (of "pijn op de borst").

U dient geen VIAGRA te gebruiken indien u geneesmiddelen gebruikt die stikstofmonoxide afgeven, zoals amylnitriet (“poppers”), omdat deze combinatie eveneens kan leiden tot een gevaarlijke daling van uw bloeddruk.

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

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

### **Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?**

VIAGRA kan met of zonder voedsel worden ingenomen. U kunt echter ondervinden dat het iets langer kan duren voordat VIAGRA gaat werken indien u het inneemt met een stevige maaltijd.

Het drinken van alcohol kan tijdelijk uw vermogen om een erectie te krijgen verminderen. Om maximaal effect van uw geneesmiddel te verkrijgen, wordt u aangeraden geen overvloedige hoeveelheden alcohol te drinken voordat u VIAGRA inneemt.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

VIAGRA is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

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

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

### **VIAGRA bevat lactose**

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

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. De aanbevolen startdosering is 50 mg.

***U dient niet vaker dan eenmaal per dag VIAGRA in te nemen.***

Gebruik VIAGRA filmomhulde tabletten niet in combinatie met VIAGRA smelttabletten.

U neemt VIAGRA in ongeveer één uur voordat u van plan bent seks te hebben. Slik het tablet in zijn geheel door met een glas water.

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



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

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

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

U kunt een toename ervaren van bijwerkingen en de ernst daarvan. Doseringen boven 100 mg geven geen toename van de werking.

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

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

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De bijwerkingen die gemeld zijn in samenhang met het gebruik van VIAGRA zijn meestal licht tot matig ernstig en van korte duur.

**Als u een van de volgende ernstige bijwerkingen ervaart, moet u stoppen met het gebruik van VIAGRA en onmiddellijk medische hulp inroepen:**

- Een allergische reactie - dit gebeurt **soms** (kan bij maximaal 1 op de 100 mensen optreden)  
Symptomen omvatten plotselinge piepende ademhaling, ademhalingsproblemen of duizeligheid, zwelling van de oogleden, het gelaat, de lippen of de keel.
- Pijn op de borst - dit gebeurt **soms**  
Als dit gebeurt tijdens of volgend op seksuele gemeenschap:
  - Kom in een half-zittende positie en probeer te ontspannen
  - **Gebruik geen nitraten** tegen uw pijn op de borst
- Langdurige en soms pijnlijke erecties - dit gebeurt **zelden** (kan bij maximaal 1 op de 1.000 mensen optreden)  
Indien u een erectie krijgt die langer dan 4 uur aanhoudt, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts.
- Plotselinge vermindering of verlies van het gezichtsvermogen - dit gebeurt **zelden**
- Ernstige huidreacties - dit gebeurt **zelden**  
Symptomen kunnen zijn ernstige loslating en zwelling van de huid, blaarvorming in de mond, op de geslachtsorganen en rond de ogen, koorts.
- Epileptische aanvallen of toevallen - dit gebeurt **zelden**

#### **Andere bijwerkingen:**

**Zeer vaak** (kan bij meer dan 1 op de 10 mensen optreden): hoofdpijn.

**Vaak** (kunnen bij maximaal 1 op de 10 mensen optreden): misselijkheid, blozen, opvliegers (symptomen omvatten plotseling warm gevoel in het bovenlichaam), een ontregelde spijsvertering,

afwijkingen in het kleuren zien, onscherp zien, verstoring van het zicht, een verstopte neus en duizeligheid.

**Soms** (kunnen bij maximaal 1 op de 100 mensen optreden): braken, huiduitslag, oogirritatie, bloeddoorlopen ogen/rode ogen, oogpijn, lichtflitsen zien, visuele helderheid, gevoeligheid voor licht, waterige ogen, bonzende hartslag, snelle hartslag, hoge bloeddruk, lage bloeddruk, spierpijn, slaperig voelen, verminderde tast, draaierigheid, oorsuizen, droge mond, verstopte of vernauwde neusbijholten, ontsteking van het neusslijmvlies (symptomen omvatten loopneus, niezen en verstopte neus), pijn in de bovenbuik, gastro-oesofageale refluxziekte (symptomen omvatten brandend maagzuur), aanwezigheid van bloed in urine, pijn in de armen of benen, bloedneus, het warm hebben en zich moe voelen.

**Zelden** (kunnen bij maximaal 1 op de 1000 mensen optreden): flauwvallen, beroerte, hartaanval, onregelmatige hartslag, tijdelijk verminderde bloedtoevoer naar delen van de hersenen, gevoel van dichtzittende keel, ongevoelige mond, bloeding achterin het oog, dubbelzien, verminderde gezichtsscherpte, abnormaal gevoel in oog, zwelling van het oog of ooglid, kleine deeltjes of vlekken in het zichtveld, het zien van kringen rond lichten, verwijding van de pupil van het oog, verkleuring van het oogwit, bloedende penis, aanwezigheid van bloed in sperma, droge neus, zwelling binnenin de neus, prikkelbaar zijn en plotselinge vermindering of verlies van gehoor.

Ervaringen na het op de markt brengen, omvatten zelden gerapporteerde gevallen van instabiele angina (een hartaandoening) en plotselinge dood. Daarbij wordt opgemerkt dat de meeste van de mannen, maar niet alle, die deze bijwerkingen hebben ervaren, reeds eerder hartproblemen hadden, voordat ze dit geneesmiddel innamen. Het is onmogelijk na te gaan of er een rechtstreeks verband bestond tussen deze voorvallen en het gebruik van VIAGRA.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het [nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.  
Bewaren beneden 30°C.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

In de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is sildenafil. Iedere tablet bevat 25 mg sildenafil (als het citraatzout).
- De andere stoffen in dit middel zijn:

- Tabletkern: microkristallijne cellulose, watervrij calciumwaterstoffosfaat, natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat.
- Filmomhulling: hypromellose, titaandioxide (E171), lactose monohydraat, triacetine, indigokarmijn aluminiumlak (E132).

### **Hoe ziet VIAGRA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

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

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

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

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

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

#### **België /Belgique / Belgien**

Pfizer S.A./ N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

#### **Magyarország**

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

#### **Česká republika**

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel: + 356 21 22 01 74

#### **Danmark**

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

#### **Nederland**

Pfizer bv

**Tel:** +31 (0)10 406 43 01

#### **Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055 51000

#### **Norge**

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

#### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal

Tel: +372 6 405 328

#### **Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

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

#### **Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,

Τηλ.: +30 210 67 85 800

#### **Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

#### **España**

Pfizer GEP, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

#### **Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

**France**

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Pfizer Italia S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH),

Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

**România**

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 (0)21 207 28 00

**Slovenija**

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

Tel: + 386(0)152 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy

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

**Sverige**

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in****Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **VIAGRA 50 mg filmomhulde tabletten** Sildenafil

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is VIAGRA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is VIAGRA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

VIAGRA bevat de werkzame stof sildenafil die behoort tot de groep medicijnen onder de naam "fosfodiësterase-type 5 (PDE5)-remmers". Het middel ontspant de bloedvaten in de penis, waardoor er bloed in de penis kan stromen tijdens seksuele opwinding. U zult met VIAGRA alleen een erectie krijgen wanneer u seksueel geprikkeld wordt.

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

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u geneesmiddelen gebruikt die "nitraten" worden genoemd, omdat deze combinatie kan leiden tot een gevaarlijke daling van uw bloeddruk. Vertel uw arts dat u deze geneesmiddelen gebruikt die vaak ter verlichting van angina pectoris (of "pijn op de borst") worden gegeven. Wanneer u dit niet zeker weet, vraag het dan aan uw arts of apotheker.
- Als u geneesmiddelen gebruikt die stikstofmonoxide afgeven, zoals amylnitriet ("poppers"), omdat deze combinatie eveneens kan leiden tot een gevaarlijke daling van uw bloeddruk.
- Als u een ernstig hartprobleem of leverprobleem hebt.
- Als u recent een beroerte of een hartaanval hebt gehad of wanneer u een lage bloeddruk hebt.
- Als u een bepaalde, zeldzame erfelijke oogafwijking hebt (zoals retinitis pigmentosa).

- Als u ooit verlies van het gezichtsvermogen hebt gehad vanwege *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy* (NAION).

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- als u sikkelcelanemie (een afwijking van de rode bloedcellen), leukemie (bloedcelkanker) of multipel myeloom (beenmergkanker) hebt.
- als u een misvorming van uw penis hebt of de ziekte van Peyronie.
- als u hartproblemen hebt. Uw arts dient zorgvuldig te controleren of uw hart de extra belasting van seksuele activiteit aankan.
- als u een maagzweer hebt, of een bloedingstoornis (zoals hemofilie).
- als u plotseling een vermindering of verlies van het gezichtsvermogen ervaart, stop dan met de inname van VIAGRA en neem direct contact op met uw arts.

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

U dient VIAGRA niet te gebruiken in combinatie met geneesmiddelen ter behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) die sildenafil bevatten of in combinatie met andere PDE5-remmers.

U dient VIAGRA niet te gebruiken als u geen erectiestoornissen hebt.

U dient VIAGRA niet te gebruiken als u een vrouw bent.

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

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

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

VIAGRA dient niet te worden gegeven aan personen onder de 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast VIAGRA nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

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

U dient geen VIAGRA te gebruiken indien u geneesmiddelen gebruikt die "nitraten" worden genoemd, omdat de combinatie van deze geneesmiddelen tot een gevaarlijke daling van uw bloeddruk kan leiden. Vertel uw arts, apotheker of verpleegkundige altijd dat u dit soort geneesmiddelen gebruikt die vaak worden gebruikt ter verlichting van angina pectoris (of "pijn op de borst").

U dient geen VIAGRA te gebruiken indien u geneesmiddelen gebruikt die stikstofmonoxide afgeven, zoals amylnitriet (“poppers”), omdat deze combinatie eveneens kan leiden tot een gevaarlijke daling van uw bloeddruk.

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

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

### **Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?**

VIAGRA kan met of zonder voedsel worden ingenomen. U kunt echter ondervinden dat het iets langer kan duren voordat VIAGRA gaat werken indien u het inneemt met een stevige maaltijd.

Het drinken van alcohol kan tijdelijk uw vermogen om een erectie te krijgen verminderen. Om maximaal effect van uw geneesmiddel te verkrijgen, wordt u aangeraden geen overvloedige hoeveelheden alcohol te drinken voordat u VIAGRA inneemt.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

VIAGRA is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

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

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

### **VIAGRA bevat lactose**

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

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. De aanbevolen startdosering is 50 mg.

***U dient niet vaker dan eenmaal per dag VIAGRA in te nemen.***

Gebruik VIAGRA filmomhulde tabletten niet in combinatie met VIAGRA smelttabletten.

U neemt VIAGRA in ongeveer één uur voordat u van plan bent seks te hebben. Slik het tablet in zijn geheel door met een glas water.

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

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

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

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

U kunt een toename ervaren van bijwerkingen en de ernst daarvan. Doseringen boven 100 mg geven geen toename van de werking.

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

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

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De bijwerkingen die gemeld zijn in samenhang met het gebruik van VIAGRA zijn meestal licht tot matig ernstig en van korte duur.

**Als u een van de volgende ernstige bijwerkingen ervaart, moet u stoppen met het gebruik van VIAGRA en onmiddellijk medische hulp inroepen:**

- Een allergische reactie - dit gebeurt **soms** (kan bij maximaal 1 op de 100 mensen optreden)  
Symptomen omvatten plotselinge piepende ademhaling, ademhalingsproblemen of duizeligheid, zwelling van de oogleden, het gelaat, de lippen of de keel.
- Pijn op de borst - dit gebeurt **soms**  
Als dit gebeurt tijdens of volgend op seksuele gemeenschap:
  - Kom in een half-zittende positie en probeer te ontspannen
  - **Gebruik geen nitraten** tegen uw pijn op de borst
- Langdurige en soms pijnlijke erecties -dit gebeurt **zelden** (kan bij maximaal 1 op de 1.000 mensen optreden)  
Indien u een erectie krijgt die langer dan 4 uur aanhoudt, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts.
- Plotselinge vermindering of verlies van het gezichtsvermogen - dit gebeurt **zelden**
- Ernstige huidreacties - dit gebeurt **zelden**  
Symptomen kunnen zijn ernstige loslating en zwelling van de huid, blaarvorming in de mond, op de geslachtsorganen en rond de ogen, koorts.
- Epileptische aanvallen of toevallen - dit gebeurt **zelden**

**Andere bijwerkingen:**

**Zeer vaak** (kan bij meer dan 1 op de 10 mensen optreden): hoofdpijn.



**Vaak** (kunnen bij maximaal 1 op de 10 mensen optreden): misselijkheid, blozen, opvliegers (symptomen omvatten plotseling warm gevoel in het bovenlichaam), een ontregelde spijsvertering, afwijkingen in het kleurenzien, onscherp zien, verstoring van het zicht, een verstopte neus en duizeligheid.

**Soms** (kunnen bij maximaal 1 op de 100 mensen optreden): braken, huiduitslag, oogirritatie, bloeddoorlopen ogen/rode ogen, oogpijn, lichtflitsen zien, visuele helderheid, gevoeligheid voor licht, waterige ogen, bonzende hartslag, snelle hartslag, hoge bloeddruk, lage bloeddruk, spierpijn, slaperig voelen, verminderde tast, draaierigheid, oorsuizen, droge mond, verstopte of vernauwde neusbijholten, ontsteking van het neusslijmvlies (symptomen omvatten loopneus, niezen en verstopte neus), pijn in de bovenbuik, gastro-oesofageale refluxziekte (symptomen omvatten brandend maagzuur), aanwezigheid van bloed in urine, pijn in de armen of benen, bloedneus, het warm hebben en zich moe voelen.

**Zelden** (kunnen bij maximaal 1 op de 1000 mensen optreden): flauwvallen, beroerte, hartaanval, onregelmatige hartslag, tijdelijk verminderde bloedtoevoer naar delen van de hersenen, gevoel van dichtzittende keel, ongevoelige mond, bloeding achterin het oog, dubbelzien, verminderde gezichtsscherpte, abnormaal gevoel in oog, zwelling van het oog of ooglid, kleine deeltjes of vlekken in het zichtveld, het zien van kringen rond lichten, verwijding van de pupil van het oog, verkleuring van het oogwit, bloedende penis, aanwezigheid van bloed in sperma, droge neus, zwelling binnenin de neus, prikkelbaar zijn en plotselinge vermindering of verlies van gehoor.

Ervaringen na het op de markt brengen, omvatten zelden gerapporteerde gevallen van instabiele angina (een hartaandoening) en plotselinge dood. Daarbij wordt opgemerkt dat de meeste van de mannen, maar niet alle, die deze bijwerkingen hebben ervaren, reeds eerder hartproblemen hadden, voordat ze dit geneesmiddel innamen. Het is onmogelijk na te gaan of er een rechtstreeks verband bestond tussen deze voorvallen en het gebruik van VIAGRA.

## Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.  
Bewaren beneden 30°C.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

In de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is sildenafil. Iedere tablet bevat 50 mg sildenafil (als het citraatzout).

- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - Tabletkern: microkristallijne cellulose, watervrij calciumwaterstoffosfaat, natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat.
  - Filmomhulling: hypromellose, titaandioxide (E171), lactose monohydraat, triacetine, indigokarmijn aluminiumlak (E132).

### **Hoe ziet VIAGRA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

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

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

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

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

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

#### **België /Belgique / Belgien**

Pfizer S.A./ N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

#### **Magyarország**

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

#### **Česká republika**

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel: + 356 21 22 01 74

#### **Danmark**

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

#### **Nederland**

Pfizer bv

**Tel:** +31 (0)10 406 43 01

#### **Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055 51000

#### **Norge**

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

#### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal

Tel: +372 6 405 328

#### **Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

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

#### **Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,

Τηλ.: +30 210 67 85 800

#### **Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

#### **España**

Pfizer GEP, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

#### **Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

**France**

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Pfizer Italia S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH),

Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

**România**

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 (0)21 207 28 00

**Slovenija**

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

Tel: + 386(0)152 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy

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

**Sverige**

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in****Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **VIAGRA 100 mg filmomhulde tabletten** Sildenafil

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is VIAGRA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is VIAGRA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

VIAGRA bevat de werkzame stof sildenafil die behoort tot de groep medicijnen onder de naam "fosfodiësterase-type 5 (PDE5)-remmers". Het middel ontspant de bloedvaten in de penis, waardoor er bloed in de penis kan stromen tijdens seksuele opwinding. U zult met VIAGRA alleen een erectie krijgen wanneer u seksueel geprikkeld wordt.

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

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u geneesmiddelen gebruikt die “nitraten” worden genoemd, omdat deze combinatie kan leiden tot een gevaarlijke daling van uw bloeddruk. Vertel uw arts dat u deze geneesmiddelen gebruikt die vaak ter verlichting van angina pectoris (of “pijn op de borst”) worden gegeven. Wanneer u dit niet zeker weet, vraag het dan aan uw arts of apotheker.
- Als u geneesmiddelen gebruikt die stikstofmonoxide afgeven, zoals amylnitriet (“poppers”), omdat deze combinatie eveneens kan leiden tot een gevaarlijke daling van uw bloeddruk.
- Als u een ernstig hartprobleem of leverprobleem hebt.
- Als u recent een beroerte of een hartaanval hebt gehad of wanneer u een lage bloeddruk hebt.
- Als u een bepaalde, zeldzame erfelijke oogafwijking hebt (zoals retinitis pigmentosa).

- Als u ooit verlies van het gezichtsvermogen hebt gehad vanwege *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy* (NAION).

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- als u sikkelcelanemie (een afwijking van de rode bloedcellen), leukemie (bloedcelkanker) of multipel myeloom (beenmergkanker) hebt.
- als u een misvorming van uw penis hebt of de ziekte van Peyronie.
- als u hartproblemen hebt. Uw arts dient zorgvuldig te controleren of uw hart de extra belasting van seksuele activiteit aankan.
- als u een maagzweer hebt, of een bloedingstoornis (zoals hemofilie).
- als u plotseling een vermindering of verlies van het gezichtsvermogen ervaart, stop dan met de inname van VIAGRA en neem direct contact op met uw arts.

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

U dient VIAGRA niet te gebruiken in combinatie met geneesmiddelen ter behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) die sildenafil bevatten of in combinatie met andere PDE5-remmers.

U dient VIAGRA niet te gebruiken als u geen erectiestoornissen hebt.

U dient VIAGRA niet te gebruiken als u een vrouw bent.

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

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

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

VIAGRA dient niet te worden gegeven aan personen onder de 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast VIAGRA nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

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

U dient geen VIAGRA te gebruiken indien u geneesmiddelen gebruikt die "nitraten" worden genoemd, omdat de combinatie van deze geneesmiddelen tot een gevaarlijke daling van uw bloeddruk kan leiden. Vertel uw arts, apotheker of verpleegkundige altijd dat u dit soort geneesmiddelen gebruikt die vaak worden gebruikt ter verlichting van angina pectoris (of "pijn op de borst").

U dient geen VIAGRA te gebruiken indien u geneesmiddelen gebruikt die stikstofmonoxide afgeven, zoals amylnitriet (“poppers”), omdat deze combinatie eveneens kan leiden tot een gevaarlijke daling van uw bloeddruk.

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

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

### **Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?**

VIAGRA kan met of zonder voedsel worden ingenomen. U kunt echter ondervinden dat het iets langer kan duren voordat VIAGRA gaat werken indien u het inneemt met een stevige maaltijd.

Het drinken van alcohol kan tijdelijk uw vermogen om een erectie te krijgen verminderen. Om maximaal effect van uw geneesmiddel te verkrijgen, wordt u aangeraden geen overvloedige hoeveelheden alcohol te drinken voordat u VIAGRA inneemt.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

VIAGRA is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

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

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

### **VIAGRA bevat lactose**

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

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. De aanbevolen startdosering is 50 mg.

***U dient niet vaker dan eenmaal per dag VIAGRA in te nemen.***

Gebruik VIAGRA filmomhulde tabletten niet in combinatie met VIAGRA smelttabletten.

U neemt VIAGRA in ongeveer één uur voordat u van plan bent seks te hebben. Slik het tablet in zijn geheel door met een glas water.

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

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

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

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

U kunt een toename ervaren van bijwerkingen en de ernst daarvan. Doseringen boven 100 mg geven geen toename van de werking.

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

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

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De bijwerkingen die gemeld zijn in samenhang met het gebruik van VIAGRA zijn meestal licht tot matig ernstig en van korte duur.

**Als u een van de volgende ernstige bijwerkingen ervaart, moet u stoppen met het gebruik van VIAGRA en onmiddellijk medische hulp inroepen:**

- Een allergische reactie - dit gebeurt **soms** (kan bij maximaal 1 op de 100 mensen optreden)  
Symptomen omvatten plotselinge piepende ademhaling, ademhalingsproblemen of duizeligheid, zwelling van de oogleden, het gelaat, de lippen of de keel.
- Pijn op de borst - dit gebeurt **soms**  
Als dit gebeurt tijdens of volgend op seksuele gemeenschap:
  - Kom in een half-zittende positie en probeer te ontspannen
  - **Gebruik geen nitraten** tegen uw pijn op de borst
- Langdurige en soms pijnlijke erecties - dit gebeurt **zelden** (kan bij maximaal 1 op de 1.000 mensen optreden)  
Indien u een erectie krijgt die langer dan 4 uur aanhoudt, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts.
- Plotselinge vermindering of verlies van het gezichtsvermogen - dit gebeurt **zelden**
- Ernstige huidreacties - dit gebeurt **zelden**  
Symptomen kunnen zijn ernstige loslating en zwelling van de huid, blaarvorming in de mond, op de geslachtsorganen en rond de ogen, koorts.
- Epileptische aanvallen of toevallen - dit gebeurt **zelden**

#### **Andere bijwerkingen:**

**Zeer vaak** (kan bij meer dan 1 op de 10 mensen optreden): hoofdpijn.

**Vaak** (kunnen bij maximaal 1 op de 10 mensen optreden): misselijkheid, blozen, opvliegers (symptomen omvatten plotseling warm gevoel in het bovenlichaam), een ontregelde spijsvertering,

afwijkingen in het kleuren zien, onscherp zien, verstoring van het zicht, een verstopte neus en duizeligheid.

**Soms** (kunnen bij maximaal 1 op de 100 mensen optreden): braken, huiduitslag, oogirritatie, bloeddorpen ogen/rode ogen, oogpijn, lichtflitsen zien, visuele helderheid, gevoeligheid voor licht, waterige ogen, bonzende hartslag, snelle hartslag, hoge bloeddruk, lage bloeddruk, spierpijn, slaperig voelen, verminderde tast, draaierigheid, oorsuizen, droge mond, verstopte of vernauwde neusbijholten, ontsteking van het neusslijmvlies (symptomen omvatten loopneus, niezen en verstopte neus), pijn in de bovenbuik, gastro-oesofageale refluxziekte (symptomen omvatten brandend maagzuur), aanwezigheid van bloed in urine, pijn in de armen of benen, bloedneus, het warm hebben en zich moe voelen.

**Zelden** (kunnen bij maximaal 1 op de 1000 mensen optreden): flauwvallen, beroerte, hartaanval, onregelmatige hartslag, tijdelijk verminderde bloedtoevoer naar delen van de hersenen, gevoel van dichtzittende keel, ongevoelige mond, bloeding achterin het oog, dubbelzien, verminderde gezichtsscherpte, abnormaal gevoel in oog, zwelling van het oog of ooglid, kleine deeltjes of vlekken in het zichtveld, het zien van kringen rond lichten, verwijding van de pupil van het oog, verkleuring van het oogwit, bloedende penis, aanwezigheid van bloed in sperma, droge neus, zwelling binnenin de neus, prikkelbaar zijn en plotselinge vermindering of verlies van gehoor.

Ervaringen na het op de markt brengen, omvatten zelden gerapporteerde gevallen van instabiele angina (een hartaandoening) en plotselinge dood. Daarbij wordt opgemerkt dat de meeste van de mannen, maar niet alle, die deze bijwerkingen hebben ervaren, reeds eerder hartproblemen hadden, voordat ze dit geneesmiddel innamen. Het is onmogelijk na te gaan of er een rechtstreeks verband bestond tussen deze voorvallen en het gebruik van VIAGRA.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.  
Bewaren beneden 30°C.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

In de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is sildenafil. Iedere tablet bevat 100 mg sildenafil (als het citraatzout).
- De andere stoffen in dit middel zijn:



- Tabletkern: microkristallijne cellulose, watervrij calciumwaterstoffosfaat, natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat.
- Filmomhulling: hypromellose, titaandioxide (E171), lactose monohydraat, triacetine, indigokarmijn aluminiumlak (E132).

### **Hoe ziet VIAGRA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

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

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

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

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

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

#### **België /Belgique / Belgien**

Pfizer S.A./ N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

#### **Magyarország**

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

#### **Česká republika**

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel: + 356 21 22 01 74

#### **Danmark**

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

#### **Nederland**

Pfizer bv

**Tel:** +31 (0)10 406 43 01

#### **Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055 51000

#### **Norge**

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

#### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal

Tel: +372 6 405 328

#### **Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

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

#### **Ελλάδα**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε.,

Τηλ.: +30 210 67 85 800

#### **Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.,

Tel.: +48 22 335 61 00

#### **España**

Pfizer GEP, S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

#### **Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

**France**

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: 1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Pfizer Italia S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH),

Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

**România**

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 (0)21 207 28 00

**Slovenija**

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

Tel: + 386(0)152 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy

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

**Sverige**

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in****Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **VIAGRA 50 mg smelttabletten** Sildenafil

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is VIAGRA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is VIAGRA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

VIAGRA bevat de werkzame stof sildenafil die behoort tot de groep medicijnen onder de naam "fosfodiësterase-type 5 (PDE5)-remmers". Het middel ontspant de bloedvaten in de penis, waardoor er bloed in de penis kan stromen tijdens seksuele opwinding. U zult met VIAGRA alleen een erectie krijgen wanneer u seksueel geprikkeld wordt.

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

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als u geneesmiddelen gebruikt die "nitraten" worden genoemd, omdat deze combinatie kan leiden tot een gevaarlijke daling van uw bloeddruk. Vertel uw arts dat u deze geneesmiddelen gebruikt die vaak ter verlichting van angina pectoris (of "pijn op de borst") worden gegeven. Wanneer u dit niet zeker weet, vraag het dan aan uw arts of apotheker.
- Als u geneesmiddelen gebruikt die stikstofmonoxide afgeven, zoals amylnitriet ("poppers"), omdat deze combinatie eveneens kan leiden tot een gevaarlijke daling van uw bloeddruk.
- Als u een ernstig hartprobleem of leverprobleem hebt.
- Als u recent een beroerte of een hartaanval hebt gehad of wanneer u een lage bloeddruk hebt.
- Als u een bepaalde, zeldzame erfelijke oogafwijking hebt (zoals retinitis pigmentosa).

- Als u ooit verlies van het gezichtsvermogen hebt gehad vanwege *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy* (NAION).

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- als u sikkelcelanemie (een afwijking van de rode bloedcellen), leukemie (bloedcelkanker) of multipel myeloom (beenmergkanker) hebt.
- als u een misvorming van uw penis hebt of de ziekte van Peyronie.
- als u hartproblemen hebt. Uw arts dient zorgvuldig te controleren of uw hart de extra belasting van seksuele activiteit aankan.
- als u een maagzweer hebt, of een bloedingstoornis (zoals hemofilie).
- als u plotseling een vermindering of verlies van het gezichtsvermogen ervaart, stop dan met de inname van VIAGRA en neem direct contact op met uw arts.

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

U dient VIAGRA niet te gebruiken in combinatie met geneesmiddelen ter behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) die sildenafil bevatten of in combinatie met andere PDE5-remmers.

U dient VIAGRA niet te gebruiken als u geen erectiestoornissen hebt.

U dient VIAGRA niet te gebruiken als u een vrouw bent.

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

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

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

VIAGRA dient niet te worden gegeven aan personen onder de 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast VIAGRA nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

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

U dient geen VIAGRA te gebruiken indien u geneesmiddelen gebruikt die "nitraten" worden genoemd, omdat de combinatie van deze geneesmiddelen tot een gevaarlijke daling van uw bloeddruk kan leiden. Vertel uw arts, apotheker of verpleegkundige altijd dat u dit soort geneesmiddelen gebruikt die vaak worden gebruikt ter verlichting van angina pectoris (of "pijn op de borst").

U dient geen VIAGRA te gebruiken indien u geneesmiddelen gebruikt die stikstofmonoxide afgeven, zoals amylnitriet (“poppers”), omdat deze combinatie eveneens kan leiden tot een gevaarlijke daling van uw bloeddruk.

Wanneer u geneesmiddelen gebruikt die bekend staan als proteaseremmers, zoals voor de behandeling van HIV, kan uw dokter u laten beginnen met de laagste dosis VIAGRA (25 mg filmomhulde tabletten).

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

### **Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?**

Het drinken van alcohol kan tijdelijk uw vermogen om een erectie te krijgen verminderen. Om maximaal effect van uw geneesmiddel te verkrijgen, wordt u aangeraden geen overvloedige hoeveelheden alcohol te drinken voordat u VIAGRA inneemt.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

VIAGRA is niet geïndiceerd voor gebruik door vrouwen.

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

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

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.  
De aanbevolen startdosering is 50 mg.

***U dient niet vaker dan eenmaal per dag VIAGRA in te nemen.***

Neem VIAGRA smelttabletten niet in combinatie met filmomhulde tabletten die sildenafil bevatten, waaronder VIAGRA filmomhulde tabletten.

U neemt VIAGRA in ongeveer één uur voordat u van plan bent seks te hebben. De tijd totdat VIAGRA gaat werken verschilt per persoon, maar gewoonlijk duurt dit een half uur tot een uur.

Plaats de smelttablet in de mond, op de tong, waar hij in een paar seconden uiteenvalt, en slik het dan door met speeksel of water.

De smelttabletten moeten op de nuchtere maag worden ingenomen omdat u kunt merken dat het langer duurt voor ze gaan werken als u ze inneemt bij een zware maaltijd.

Als u een tweede 50 mg smelttablet dient in te nemen omdat u een dosis van 100 mg nodig heeft, dient u te wachten tot de eerste smelttablet geheel uiteen is gevallen en u deze heeft doorgeslikt voordat u de tweede smelttablet inneemt.

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

VIAGRA helpt u alleen een erectie te krijgen wanneer u seksueel opgewonden wordt.

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

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

U kunt een toename ervaren van bijwerkingen en de ernst daarvan. Doseringen boven 100 mg geven geen toename van de werking.

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

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

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De bijwerkingen die gemeld zijn in samenhang met het gebruik van VIAGRA zijn meestal licht tot matig ernstig en van korte duur.

**Als u een van de volgende ernstige bijwerkingen ervaart, moet u stoppen met het gebruik van VIAGRA en onmiddellijk medische hulp inroepen:**

- Een allergische reactie - dit gebeurt **soms** (kan bij maximaal 1 op de 100 mensen optreden)  
Symptomen omvatten plotselinge piepende ademhaling, ademhalingsproblemen of duizeligheid, zwelling van de oogleden, het gelaat, de lippen of de keel.
- Pijn op de borst - dit gebeurt **soms**  
Als dit gebeurt tijdens of volgend op seksuele gemeenschap:
  - Kom in een half-zittende positie en probeer te ontspannen
  - **Gebruik geen nitraten** tegen uw pijn op de borst
- Langdurige en soms pijnlijke erecties - dit gebeurt **zelden** (kan bij maximaal 1 op de 1.000 mensen optreden)  
Indien u een erectie krijgt die langer dan 4 uur aanhoudt, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts.
- Plotselinge vermindering of verlies van het gezichtsvermogen - dit gebeurt **zelden**
- Ernstige huidreacties - dit gebeurt **zelden**  
Symptomen kunnen zijn ernstige loslating en zwelling van de huid, blaarvorming in de mond, op de geslachtsorganen en rond de ogen, koorts.
- Epileptische aanvallen of toevallen - dit gebeurt **zelden**

## **Andere bijwerkingen:**

**Zeer vaak** (kan bij meer dan 1 op de 10 mensen optreden): hoofdpijn.

**Vaak** (kunnen bij maximaal 1 op de 10 mensen optreden): misselijkheid, blozen, opvliegers (symptomen omvatten plotseling warm gevoel in het bovenlichaam), een ontregelde spijsvertering, afwijkingen in het kleurenzien, onscherp zien, verstoring van het zicht, een verstopte neus en duizeligheid.

**Soms** (kunnen bij maximaal 1 op de 100 mensen optreden): braken, huiduitslag, oogirritatie, bloeddorpen ogen/rode ogen, oogpijn, lichtflitsen zien, visuele helderheid, gevoeligheid voor licht, waterige ogen, bonzende hartslag, snelle hartslag, hoge bloeddruk, lage bloeddruk, spierpijn, slaperig voelen, verminderde tast, draaierigheid, oorsuizen, droge mond, verstopte of vernauwde neusbijholten, ontsteking van het neusslijmvlies (symptomen omvatten loopneus, niezen en verstopte neus), pijn in de bovenbuik, gastro-oesofageale refluxziekte (symptomen omvatten brandend maagzuur), aanwezigheid van bloed in urine, pijn in de armen of benen, bloedneus, het warm hebben en zich moe voelen.

**Zelden** (kunnen bij maximaal 1 op de 1000 mensen optreden): flauwvallen, beroerte, hartaanval, onregelmatige hartslag, tijdelijk verminderde bloedtoevoer naar delen van de hersenen, gevoel van dichtzittende keel, ongevoelige mond, bloeding achterin het oog, dubbelzien, verminderde gezichtsscherpte, abnormaal gevoel in oog, zwelling van het oog of ooglid, kleine deeltjes of vlekken in het zichtveld, het zien van kringen rond lichten, verwijding van de pupil van het oog, verkleuring van het oogwit, bloedende penis, aanwezigheid van bloed in sperma, droge neus, zwelling binnenin de neus, prikkelbaar zijn en plotselinge vermindering of verlies van gehoor.

Ervaringen na het op de markt brengen, omvatten zelden gerapporteerde gevallen van instabiele angina (een hartaandoening) en plotselinge dood. Daarbij wordt opgemerkt dat de meeste van de mannen, maar niet alle, die deze bijwerkingen hebben ervaren, reeds eerder hartproblemen hadden, voordat ze dit geneesmiddel innamen. Het is onmogelijk na te gaan of er een rechtstreeks verband bestond tussen deze voorvallen en het gebruik van VIAGRA.

## **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

In de oorspronkelijke verpakking bewaren, ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is sildenafil. Iedere smelttablet bevat 50 mg sildenafil (als het citraatzout).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - microkristallijne cellulose, silica colloïdaal watervrij, natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat, indigokarmijn aluminium lak (E132), sucralose, mannitol, crospovidon, polyvinylacetaat, povidon,
  - smaakstof met: maltodextrine en dextrine,
  - natuurlijke smaakstof met: maltodextrine, glycerol (E422) en propyleenglycol (E1520),
  - citroensmaakstof met: maltodextrine en alfa-tocoferol (E307).

### Hoe ziet VIAGRA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

VIAGRA smelttabletten zijn blauw en hebben een diamantvorm. Ze zijn aan een zijde met "V50" gemerkt. De smelttabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 2, 4, 8 of 12 tabletten. Sommige verpakkingen zijn mogelijk in uw land niet beschikbaar.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

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

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

#### **België /Belgique / Belgien**

Pfizer S.A./ N.V.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Pfizer S.A.

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

#### **България**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

#### **Magyarország**

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

#### **Česká republika**

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd.

Tel: + 356 21 22 01 74

#### **Danmark**

Pfizer ApS

Tlf: +45 44 20 11 00

#### **Nederland**

Pfizer bv

**Tel:** +31 (0)10 406 43 01

#### **Deutschland**

Pfizer Pharma GmbH

Tel: +49 (0)30 550055 51000

#### **Norge**

Pfizer AS

Tlf: +47 67 52 61 00

#### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL, Eesti filiaal

Tel: +372 6 405 328

#### **Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

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



**Ελλάδα**

Pfizer Ελλάς Α.Ε.,  
Τηλ.: +30 210 67 85 800

**España**

Pfizer GEP, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (CYPRUS BRANCH),  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

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

**Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL, filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.,  
Tel.: +48 22 335 61 00

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL, Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386(0)152 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).