1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sildenafil Pfizer 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Sildenafil Pfizer 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Sildenafil Pfizer 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 25 mg, 50 mg tai 100 mg sildenafiilia (sitraattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:
Yksi 25 mg:n tabletti sisältää 1 mg laktoosimonohydraattia.
Yksi 50 mg:n tabletti sisältää 2 mg laktoosimonohydraattia.
Yksi 100 mg:n tabletti sisältää 4 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

25 mg: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöristetyn vinoneliön muotoinen tabletti (9,2 mm x 6,7 mm), jonka toisella puolella on merkintä ”25”.
50 mg: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöristetyn vinoneliön muotoinen tabletti (11,2 mm x 8,1 mm), jonka toisella puolella on merkintä ”50”.
100 mg: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöristetyn vinoneliön muotoinen tabletti (14,1 mm x 10,2 mm), jonka toisella puolella on merkintä ”100”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Miesten erektiohäiriöiden hoito. Erektiohäiriöksi katsotaan kykenemättömyys saavuttaa tai ylläpitää tyydyttävään seksuaaliseen kanssakäymiseen riittävä erektio.

Jotta Sildenafil Pfizer toimisi tehokkaasti, tarvitaan seksuaalinen stimulaatio.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Käyttö aikuisille
Suositusannos on 50 mg otettuna tarvittaessa noin tuntia ennen aiottua seksuaalista toimintaa. Lääkkeen tehon ja siedettävyyden mukaan annosta voidaan suurentaa 100 mg:aan tai pienentää 25 mg:aan. Suurin suositeltu annos

on 100 mg. Suurin suositeltu annostiheys on kerran päivässä. Samanaikaisesti nautittu ruoka saattaa viivästyttää Sildenafil Pfizer -valmisteen vaikutuksen alkamista (ks. kohta 5.2).

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät
Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (yli 65-vuotiaille).

Munuaisten vajaatoiminta
Kohdan "Käyttö aikuisille" annossuosituksia voidaan soveltaa lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaviin potilaisiin (kreatiniinipuhdistuma 30–80 ml/min).

Koska sildenafiilin puhdistuma on pienentynyt vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilta potilailta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min), 25 mg:n annosta on harkittava. Tehon ja siedettävyyden mukaan annosta voidaan tarvittaessa suurentaa asteittain 50 mg:aan ja edelleen 100 mg:aan.

Maksan vajaatoiminta
Koska sildenafiilin puhdistuma on pienentynyt maksan vajaatoimintaa sairastavilta potilailta (esim. kirroosi), 25 mg:n annosta on harkittava. Tehon ja siedettävyyden mukaan annosta voidaan tarvittaessa suurentaa asteittain 50 mg:aan ja edelleen 100 mg:aan.

Pediatriset potilaat
Sildenafil Pfizer -tabletteja ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 18-vuotiaille.

Käyttö potilaille, jotka ottavat jotakin muuta lääkevalmistetta
Potilaille, jotka saavat samanaikaisesti CYP3A4-estäjiä, on harkittava 25 mg:n aloitusannosta (ks. kohta 4.5). Poikkeuksena ritonaviiri, jonka kanssa sildenafiilin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Ortostaattisen hypotension riskin minimoimiseksi potilailla, jotka saavat alfasalpaajalääkitystä, on potilaan alfasalpaajalääkityksen oltava vakiintunutta ennen sildenafiilihoidon aloittamista. Lisäksi on harkittava sildenafiilihoidon aloittamista 25 mg:n annoksella (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Antotapa

Otetaan suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Typpioksidi/syklinen guanosiinimonofosfaatti (cGMP)-systeemivaikutustensa mukaisesti (ks. kohta 5.1) sildenafiilin on todettu lisäävän nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta; sen vuoksi sen samanaikainen käyttö typpioksidien luovuttajien (kuten amyylinitriitti) tai nitraattien kanssa on kontraindisoitu.

PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien sildenafiili, samanaikainen käyttö guanylaattisyklaasin stimulaattoreiden, kuten riosiguaatin kanssa, on vasta-aiheinen, sillä se saattaa mahdollisesti johtaa oireiseen hypotensioon (ks. kohta 4.5).

Erektiohäiriöiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä, myöskään sildenafiilia, ei pitäisi antaa miehille, joille seksuaalinen aktiivisuus ei ole suositeltavaa (esim. potilaat, joilla on vaikea kardiovaskulaarinen sairaus, kuten epästabiili rintakipu tai vaikea sydämen vajaatoiminta).

Sildenafil Pfizer -tabletteja ei saa antaa potilaille, jotka ovat menettäneet näkökyvyn toisesta silmästään non-arteriittisen anteriorisen iskeemisen optikusneuropatian (NAION) vuoksi riippumatta siitä, liittyikö kyseinen tapahtuma aiempaan PDE5:n estäjän käyttöön vai ei (ks. kohta 4.4).

Sildenafiilin turvallisuutta ei ole tutkittu seuraavilla potilasryhmillä ja siksi sen käyttö näille potilaille on kontraindisoitu: Potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, matala verenpaine (verenpaine <90/50 mmHg), äskettäinen aivohalvaus tai sydäninfarkti, tai perinnöllinen degeneratiivinen verkkokalvosairaus, kuten retinitis pigmentosa (pienellä osalla näistä potilaista on verkkokalvon fosfodiesteraasin geneettinen häiriö).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaan terveydentilan kartoitus ja lääkärintarkastus on syytä tehdä erektiohäiriön diagnosoimiseksi ja sen aiheuttavien mahdollisten syiden selvittämiseksi, ennen kuin lääkehoitoa harkitaan.

Kardiovaskulaariset riskitekijät

Ennen kuin mitään hoitoa aloitetaan, lääkärin on arvioitava potilaan kardiovaskulaarinen tila, koska seksuaaliseen aktiivisuuteen liittyy tietynasteinen sydänkohtausriski. Sildenafiililla on vasodilatoivia ominaisuuksia, jotka aiheuttavat lievän ja ohimenevän verenpaineen laskun (ks. kohta 5.1). Ennen sildenafiilin määräämistä lääkärien on huolellisesti arvioitava voisiko potilaille, joilla on tiettyjä taustatekijöitä, aiheutua haittavaikutuksia kyseisistä vasodilatoivista vaikutuksista, erityisesti seksuaalisen aktiivisuuden yhteydessä. Potilaat, joilla on vasemman kammion ulosvirtauksen ahtauma (esim. aorttaläpän ahtauma, hypertrofinen obstruktiivinen kardiomyopatia) tai ne potilaat, joilla on harvinainen usean järjestelmän rappeumaoireyhtymä (multiple system atrophy), joka ilmenee vaikeana verenpaineen autonomisen säätelyn häiriönä, ovat herkempiä vasodilatoiville aineille.

Sildenafil Pfizer lisää nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta (ks. kohta 4.3).

Markkinoilletulon jälkeen Sildenafil Pfizer -tablettien käytön on ilmoitettu olevan ajallisesti yhteydessä seuraavanlaisiin tapahtumiin: vakavat sydänperäiset tapahtumat, kuten sydäninfarkti, epästabiili angina pectoris, sydänperäinen äkkikuolema, kammioperäinen rytmihäiriö, aivoverenvuoto, TIA-kohtaus, hypertensio ja hypotensio. Useimmilla, mutta ei kaikilla, edellä mainituista potilaista on ollut sydänperäisiä riskitekijöitä. Useimmat ilmoitetuista tapahtumista ilmenivät yhdynnän aikana tai pian sen jälkeen. Lisäksi muutamia tapahtumia ilmoitettiin pian Sildenafil Pfizer -valmisteen ottamisen jälkeen, vaikka seksuaalista toimintaa ei tapahtunutkaan. On mahdotonta ratkaista, liittyvätkö nämä tapahtumat suoranaisesti edellä mainittuihin tekijöihin tai joihinkin muihin tekijöihin.

Priapismi

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä erektiohäiriölääkkeitä, myös sildenafiilia, erektiohäiriöisille potilaille, joilla on peniksen anatominen epämuotoisuus (kuten peniksen angulaatio, paisuvaiskudoksen fibroosi tai Peyronien sairaus), tai jos potilaalla on priapismille altistava sairaus (kuten sirppisoluanemia, multippeli myelooma tai leukemia).

Markkinoilletulon jälkeen sildenafiilin käytön yhteydessä on raportoitu pitkittynyttä erektiota ja priapismia. Jos erektio kestää yli 4 tuntia, potilaan pitäisi hakeutua välittömästi lääkärinhoitoon. Jos priapismia ei hoideta heti, tuloksena voi olla siittimen kudosvaurio ja pysyvä potenssin menetys.

Samanaikainen käyttö muiden PDE5:n estäjien tai muiden erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden kanssa

Sildenafiilin ja muiden PDE5:n estäjien tai muiden sildenafiilia sisältävien pulmonaalihypertension hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden (REVATIO) tai erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden yhteiskäytön tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu. Sen vuoksi tällaista yhteiskäyttöä ei suositella.

Vaikutukset näkökykyyn

Sildenafiilin ja muiden PDE5:n estäjien käytön yhteydessä on spontaanisti raportoitu esiintyneen näkökentän puutoksia (ks. kohta 4.8). Sildenafiilin ja muiden PDE5:n estäjien käytön yhteydessä on raportoitu sekä spontaanisti että havainnointitutkimuksessa esiintyneen harvinaista non-arteriittista anteriorista iskeemistä optikusneuropatiaa (NAION) (ks. kohta 4.8). Jos potilailla ilmenee jokin äkillinen näkökentän puutos, heitä on kehotettava lopettamaan Sildenafil Pfizer -valmisteen käyttö ja ottamaan heti yhteyttä lääkäriin (ks. kohta 4.3).

Samanaikainen käyttö ritonaviirin kanssa

Sildenafiilin ja ritonaviirin yhteiskäyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen käyttö alfasalpaajien kanssa

Varovaisuutta on noudatettava sildenafiilin annossa potilaalle, joka käyttää alfasalpaajaa, koska näiden lääkeaineiden yhteisanto voi aiheuttaa joillekin herkille yksilöille oireista hypotensiota (ks. kohta 4.5). Oireet ilmenevät todennäköisimmin 4 tunnin kuluessa sildenafiilin annosta. Ortostaattisen hypotension riskin minimoimiseksi alfasalpaajaa saavan potilaan tulisi olla hemodynaamisesti stabiili ennen sildenafiilihoidon aloittamista. Sildenafiilihoidon aloittamista 25 mg:n annoksella on harkittava (ks. kohta 4.2). Lisäksi lääkärin on annettava potilaalle toimintaohjeet ortostaattisen hypotension oireiden varalta.

Vaikutukset verenvuotoon

Ihmisten verihiutaleilla tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa sildenafiilin todettiin lisäävän natriumnitroprussidin (typen oksidien luovuttaja) antiaggregatorista vaikutusta. Sildenafiilin käytön turvallisuudesta verenvuotosairautta tai maha- tai pohjukaissuolihaavaa sairastaville potilaille ei ole tietoa. Siksi sildenafiilia voidaan antaa tällaisille potilaille ainoastaan perusteellisen hyöty/riskiarvioinnin jälkeen.

Tablettien kalvopäällyste sisältää laktoosia. Sildenafil Pfizer -tabletteja ei pidä antaa miehille, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä sairauksista: galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukoosin tai galaktoosin imeytymishäiriö.

Naiset

Sildenafil Pfizer -tabletteja ei ole tarkoitettu naisten käyttöön.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutukset sildenafiiliin

In vitro -tutkimukset:
Sildenafiili metaboloituu pääasiallisesti sytokromi P450 (CYP) isoentsyymien 3A4 (enimmäkseen) ja 2C9 (vähäisessä määrin) kautta. Siksi näiden isoentsyymien estäjät voivat vähentää sildenafiilin puhdistumaa ja näiden isoentsyymien indusoijat voivat lisätä sildenafiilin puhdistumaa.

In vivo -tutkimukset:

Kliinisten tutkimusten populaatio-farmakokineettisten analyysien mukaan sildenafiilin puhdistuma pienentyi, kun sildenafiilia annettiin samanaikaisesti CYP3A4:n estäjien (ketokonatsoli, erytromysiini, simetidiini) kanssa. Vaikka haittavaikutustapausten määrä ei lisääntynyt sildenafiilin ja samanaikaisesti annettujen CYP3A4:n estäjien käytön yhteydessä, 25 mg:n aloitusannoksen käyttöä on harkittava.

HIV-proteaasin estäjä ritonaviirin (erittäin voimakas P450-estäjä) ja sildenafiilin yhteiskäyttö aiheutti 300 % kasvun sildenafiilin huippupitoisuuteen (C_{max}) (4-kertainen) sekä 1000 % kasvun sildenafiilin pitoisuuspinta-alaan (AUC) (11-kertainen). Ritonaviirin annos oli 500 mg kahdesti päivässä (vakaassa tilassa) ja sildenafiilin 100 mg kerta-annoksena. 24 tunnin kuluttua sildenafiilipitoisuus plasmassa oli vielä noin 200 ng/ml. Annettaessa ainoastaan sildenafiilia sen pitoisuus plasmassa oli vastaavana ajankohtana noin 5 ng/ml. Tämä tieto on yhdenmukainen ritonaviirin useisiin P450-substraatteihin kohdistuvien merkittävien vaikutusten kanssa. Sildenafiililla ei ollut vaikutusta ritonaviirin farmakokinetiikkaan. Näiden farmakokineettisten tutkimustulosten perusteella yhteiskäyttöä ritonaviirin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4) ja joka tapauksessa sildenafiilin enimmäisannoksen ei pidä ylittää 25 mg:aa 48 tunnin sisällä.

HIV-proteaasin estäjä sakinaviirin (CYP3A4:n estäjä) ja sildenafiilin yhteiskäyttö aiheutti 140 % kasvun sildenafiilin huippupitoisuuteen (C_{max}) sekä 210 % kasvun sildenafiilin pitoisuuspinta-alaan (AUC). Sakinaviirin annos oli 1200 mg kolmesti päivässä (vakaassa tilassa) ja sildenafiilin 100 mg kerta-annoksena. Sildenafiililla ei ollut vaikutusta sakinaviirin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.2). Voimakkaampien CYP3A4-estäjien, kuten ketokonatsolin ja itrakonatsolin, vaikutusten oletetaan olevan merkittävämpiä.

Kun sildenafiilia annettiin 100 mg:n kerta-annos erytromysiinilääkityksen aikana (erytromysiini on kohtalainen CYP3A4:n estäjä) vakaassa tilassa (500 mg kahdesti/vrk viiden vuorokauden ajan), sildenafiilin systeeminen altistus (AUC) suureni 182 %. Atsitromysiinin (500 mg vuorokaudessa kolmen vuorokauden ajan) vaikutuksesta normaaleiden terveiden vapaaehtoisten miesten AUC-, C_{max}- tai T_{max}-arvoihin, eliminaationopeusvakioon tai sildenafiilin tai sen päämetaboliitin puoliintumisaikaan ei saatu näyttöä. Simetidiini (800 mg), sytokromi P450:n estäjä ja CYP3A4:n epäspesifi estäjä, annosteltuna terveille vapaaehtoisille yhdessä sildenafiilin (50 mg) kanssa suurensi plasman sildenafiilipitoisuutta 56 %.

Koska greippimehu on heikko CYP3A4:n estäjä suolen seinämässä, sildenafiilin ja greippimehun yhteiskäyttö saattaa nostaa sildenafiilipitoisuutta plasmassa kohtalaisesti.

Antasidi (magnesiumhydroksidi/alumiinihydroksidi) kerta-annoksena ei vaikuttanut sildenafiilin hyötyosuuteen.

Vaikka spesifejä interaktiotutkimuksia ei kaikkien lääkevalmisteiden osalta ole tehty, populaatio-farmakokineettiset analyysit osoittivat, ettei seuraavien lääkeaineiden samanaikaisella käytöllä ollut vaikutusta sildenafiilin farmakokinetiikkaan: CYP2C9:n estäjät (kuten tolbutamidi, varfariini, fenytoiini), CYP2D6:n estäjät (kuten selektiiviset serotoniinin takaisinotonestäjät, trisykliset antidepressantit), tiatsidit ja sen sukuiset diureetit, loop-diureetit, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, kalsiumkanavan salpaajat, beeta-salpaajat tai CYP450:n indusoijat (kuten rifampisiini, barbituraatit). Yhdessä terveillä vapaaehtoisilla miehillä tehdyssä tutkimuksessa, jossa endoteliiniantagonistia, bosentaania (CYP3A4:n kohtalainen indusoija, CYPP2C9:n indusoija ja mahdollisesti CYP2C19:n indusoija), annoksella 125 mg kahdesti vuorokaudessa (vakaassa tilassa) annettiin samanaikaisesti sildenafiilin (annos 80 mg kolmesti vuorokaudessa, vakaassa tilassa) kanssa, sildenafiilin AUC väheni 62,6 % ja C_{max} vastaavasti 55,4 %. Siksi samanaikaisen voimakkaan CYP3A4:n indusoijan, kuten rifampisiinin, annon odotetaan aiheuttavan vielä suurempaa laskua sildenafiilin pitoisuuteen plasmassa.

Nikorandiili on kaliumkanavan aktivaattorin ja nitraatin yhdistelmä. Nitraattikomponenttinsa vuoksi se voi aiheuttaa vakavia yhteisvaikutuksia sildenafiilin kanssa.

<u>Sildenafiilin vaikutukset muihin lääkkeisiin</u>

In vitro -tutkimukset:
Sildenafiili on sytokromi P450 isoentsyymien 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 (IC_{50} > 150 µM) heikko estäjä. On epätodennäköistä, että sildenafiililla on vaikutusta niiden yhdisteiden puhdistumaan, jotka metaboloituvat edellä mainittujen isoentsyymien kautta, sillä suositetuilla annoksilla sildenafiilin plasman huippupitoisuus on noin 1 µM.

Sildenafiilin ja ei-spesifien fosfodiesteraasinestäjien, kuten teofylliinin ja dipyridamolin, välisistä interaktioista ei ole tietoa.

In vivo -tutkimukset:
Typpioksidi/syklinen guanosiinimonofosfaatti (cGMP)-systeemivaikutustensa mukaisesti (ks. kohta 5.1) sildenafiilin on todettu potensoivan nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta; siksi sitä ei saa antaa samanaikaisesti typpioksidien luovuttajien tai nitraattien kanssa (ks. kohta 4.3).

Riosiguaatti
Prekliiniset tutkimukset osoittivat additiivisen verenpaineen laskua lisäävän vaikutuksen kun PDE5-inhibiittoreita käytettiin riosiguaatin kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa riosiguaatin on osoitettu lisäävän PDE5-inhibiittoreiden hypotensiivista vaikutusta. Yhdistelmän myönteisistä vaikutuksista ei ole näyttöä tutkitussa populaatiossa. Samanaikainen riosiguaatin ja PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien sildenafiili, käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Samanaikainen sildenafiilin anto potilaalle, joka saa alfasalpaajahoitoa, voi aiheuttaa joillekin herkille yksilöille oireista hypotensiota. Oireet ilmenevät todennäköisimmin 4 tunnin kuluessa sildenafiilin annosta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Kolmessa spesifisessä lääke-lääkeinteraktiotutkimuksessa annettiin sildenafiilia (25 mg, 50 mg tai 100 mg) potilaille, joilla oli eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu ja vakiintunut alfasalpaajalääkitys doksatsosiinilla (4 mg ja 8 mg). Tässä tutkimuspopulaatiossa verenpaine laski lisää annosryhmittäin makuuasennossa mitattuna keskimäärin 7/7 mmHg, 9/5 mmHg ja 8/4 mmHg ja pystyasennossa keskimäärin 6/6 mmHg, 11/4 mmHg ja 4/5 mmHg. Kun säännöllistä doksatsosiinihoitoa saaneille potilaille annettiin samanaikaisesti sildenafiilia, joiltakin potilailta ilmoitettiin oireista ortostaattista hypotensiota. Ilmoitusten mukaan potilailla ilmeni heitehuimausta ja pyörryttävää tunnetta mutta ei pyörtymisiä.

Mitään merkittävää interaktioita ei ilmennyt, kun sildenafiilia (50 mg) annettiin samanaikaisesti tolbutamidin (250 mg) tai varfariinin (40 mg) kanssa, jotka molemmat metaboloituvat CYP2C9:n välityksellä.

Sildenafiili (50 mg) ei voimistanut asetyylisalisyylihapon (150 mg) aiheuttamaa pidentynyttä vuotoaikaa.

Sildenafiili (50 mg) ei lisännyt alkoholin verenpainetta laskevaa vaikutusta terveiltä vapaaehtoisilta, kun veren maksimialkoholipitoisuus oli keskimäärin 0.8 promillea.

Verenpainetta laskevien lääkeaineryhmien, kuten diureettien, beetasalpaajien, ACE:n estäjien, angiotensiini II -estäjien, verenpainelääkkeiden (vasodilataattorit ja sentraalisesti vaikuttavat), adrenergisten neuroniensalpaajien, kalsiuminestäjien sekä alfa-adrenergisten reseptorien estäjien, käyttäjillä ilmenneet haittavaikutukset sildenafiilia saaneilla potilailla eivät poikenneet lumelääkettä saaneista. Yhdessä spesifissä interaktiotutkimuksessa annettiin 100 mg sildenafiilia samanaikaisesti amlodipiinin kanssa verenpainepotilaille. Makuulla mitatun systolisen verenpaineen lasku oli 8 mmHg ja vastaava makuulla mitatun diastolisen verenpaineen lasku oli 7 mmHg. Nämä verenpaineen laskut olivat samaa suuruusluokkaa kuin pelkästään sildenafiilia saaneilla terveillä vapaaehtoisilla (ks. kohta 5.1).

Sildenafiililla (100 mg) ei ollut vaikutusta sakinaviirin ja ritonaviirin (HIV-proteaasin estäjiä ja CYP3A4:n substraatteja) vakaan tilan farmakokinetiikkaan.

Terveillä vapaaehtoisilla miehillä sildenafiilin anto vakaassa tilassa (80 mg x 3/vrk) aiheutti 49,8 % nousun bosentaanin (125 mg x 2/vrk) kokonaisaltistuksessa (AUC) ja vastaavasti 42 % nousun bosentaanin huippupitoisuudessa C_{max}.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Sildenafil Pfizer ei ole indisoitu naisten käyttöön.

Riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty raskaana oleville tai imettäville naisille.

Rottien ja kanien lisääntymistutkimuksissa oraalisesti annetun sildenafiilin ei todettu aiheuttaneen oleellisia haittavaikutuksia.

Terveille vapaaehtoisille annettu 100 mg:n oraalinen kerta-annos sildenafiilia ei vaikuttanut siittiöiden liikkuvuuteen tai rakenteeseen (ks. kohta 5.1).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sildenafil Pfizer –valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Koska huimausta ja näköhäiriöitä on ilmennyt sildenafiililla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa, potilaiden on tarkkailtava Sildenafil Pfizer -tableteista saamiaan reaktioita ennen ajamaan lähtemistä tai koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Sildenafil Pfizer -tablettien turvallisuusprofiili perustuu 9 570 potilaaseen 74 lumekontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa. Kliinisissä tutkimuksissa sildenafiililla hoidetuilta potilailta yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat päänsärky, kasvojen punoitus ja kuumoitus, ruoansulatusvaivat, nenän tukkoisuus, heitehuimaus, pahoinvointi, kuumat aallot, näköhäiriöt, syanopsia ja hämärtynyt näkö.

Myyntiluvan saamisen jälkeisessä haittavaikutusseurannassa on kerätty haittavaikutuksia arviolta >10 vuoden ajalta. Koska kaikkia haittavaikutuksia ei ole ilmoitettu myyntiluvan haltijalle eikä siten viety turvallisuustietokantaan, tällaisten haittojen esiintymistiheyttä ei voida luotettavasti määrittää.

Haittavaikutukset taulukoituna

Seuraavassa taulukossa on lueteltu elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin [hyvin yleiset (≥1/10), yleiset (≥1/100–<1/10), melko harvinaiset (≥1/1 000–<1/100), harvinaiset (≥1/10 000–<1/1 000)] kaikki lääketieteellisesti tärkeät haittavaikutukset, joita kliinisissä tutkimuksissa ilmeni enemmän sildenafiilia kuin lumelääkkeettä saaneilla.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Lääketieteellisesti tärkeät haittavaikutukset, joita ilmoitettiin kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa enemmän sildenafiilia kuin lumelääkettä saaneilta, sekä lääketieteellisesti tärkeät haittavaikutukset, jotka on ilmoitettu myyntiluvan saamisen jälkeen haittavaikutusseurannassa

Elinjärjestelmä	**Hyvin yleinen** ***(≥ 1/10)***	**Yleinen** ***(≥ 1/100, <1/10)***	**Melko harvinainen** ***(≥ 1/1 000, <1/100)***	**Harvinainen** ***(≥ 1/10 000, <1/1 000)***
Infektiot			Nuha	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys	
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus	Uneliaisuus, hypestesia	Aivoverisuonitapahtuma, ohimenevä iskeeminen kohtaus (TIA), kouristuskohtaus* kouristuskohtauksen uusiutuminen*, pyörtyminen
Silmät		Värinäön vääristymät**, näköhäiriöt, hämärtynyt näkö	Kyynelelinten häiriöt***, silmäkipu, fotofobia, fotopsia, silmien hyperemia, kirkkaus, sidekalvotulehdus	Non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optinen neuropatia (NAION), * verisuonitukos verkkokalvossa*, verkkokalvoverenvuoto, arterioskleroottinen retinopatia, verkkokalvosairaus, glaukooma, näkökenttäpuutos, diplopia, näöntarkkuuden heikkeneminen, myopia, astenopia, lasiaiskellujat, värikalvon häiriö, mydriaasi, valorenkaiden näkeminen, silmäedeema, silmän turpoaminen, silmähäiriö, sidekalvon hyperemia, silmä-ärsytys, epänormaali tuntemus silmässä, silmäluomiturvotus, kovakalvon värimuutos
Kuulo ja tasapainoelin			Kiertohuimaus, korvien soiminen	Kuuroutuminen

Elinjärjestelmä	**Hyvin yleinen** ***(≥ 1/10)***	**Yleinen** ***(≥ 1/100, <1/10)***	**Melko harvinainen** ***(≥ 1/1 000, <1/100)***	**Harvinainen** ***(≥ 1/10 000, <1/1 000)***
Sydän			Takycardia, sydämentykytykset	Sydänperäinen äkkikuolema*, sydäninfarkti, kammioperäinen rytmihäiriö*, eteisvärinä, epästabiili angina pectoris
Verisuonisto		Kasvojen punoitus ja kuumoitus, kuumat aallot	Kohonnut verenpaine, matala verenpaine	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Nenän tukkoisuus	Nenäverenvuoto, poskionteloiden tukkoisuus	Kuristava tunne kurkussa, nenän turvotus, nenän kuivuminen
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi, ruoansulatus-häiriöt	Ruokatorven refluksitauti, oksentelu, ylävatsakipu, suun kuivuminen	Suun hypestesia
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottuma	Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS)*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)*
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihaskipu, raajakipu	
Munuaiset ja virtsatiet			Hematuria	
Sukupuolielimet ja rinnat				Siittimen verenvuoto, priapismi*, hematospermia, pitkittynyt erektio
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Rintakipu, väsymys, kuumuuden tunne	Ärtyisyys
Tutkimukset			Kiihtynyt sydämensyke	

* Ilmoitettu vain markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

** Värinäön vääristymät: Kloropsia, kromatopsia, syanopsia, erytropsia ja ksantopsia.

*** Kyynelelinten häiriöt: kuivasilmäisyys, kyynelvuodon häiriö ja lisääntynyt kyynelnesteen eritys.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Vapaaehtoisilla suoritetuissa kerta-annostutkimuksissa aina 800 mg:n annoksiin asti haittavaikutukset olivat samoja kuin pienempiä annoksia käytettäessä, mutta haittavaikutusten ilmaantuvuus ja voimakkuus kasvoivat. 200 mg:n annokset eivät lisänneet tehoa, mutta lisäsivät haittavaikutusten (päänsärky, kasvojen punoitus ja kuumoitus, heitehuimaus, ruoansulatusvaivat, nenän tukkoisuus ja näköhäiriöt) ilmaantuvuutta.

Yliannostustapauksessa käytetään tarpeenmukaista elintoimintoja ylläpitävää perushoitoa. Dialyysin ei uskota lisäävän munuaispuhdistumaa, sillä sildenafiili on voimakkaasti plasmaproteiineihin sitoutunut eikä erity virtsaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsaelinten sairauksien lääkkeet, erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet, ATC-koodi: G04B E03

Vaikutusmekanismi

Sildenafiili on suun kautta otettava erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettu lääke. Se lisää seksuaalisen stimulaation yhteydessä verenvirtausta penikseen ja korjaa heikentynyttä erektiota.

Seksuaalisen stimulaation aikana paisuvaiskudoksessa vapautuva typpioksidi liittyy fysiologiseen mekanismiin, joka saa aikaan peniksen erektion. Typpioksidi aktivoi guanylaattisyklaasientsyymin, mikä johtaa suurentuneeseen syklisen guanosiinimonofosfaatin pitoisuuteen (cGMP), mikä aiheuttaa siittimen paisuvaiskudoksen sileiden lihasten relaksaation ja vapauttaa verenvirtauksen paisuvaiskudokseen.

Sildenafiili on potentti ja selektiivinen cGMP -spesifisen fosfodiesteraasi tyyppi 5:n (PDE5) estäjä. PDE5:n tehtävä on hajottaa cGMP paisuvaiskudoksessa. Sildenafiililla on erektiossa paikallinen vaikutus. Sildenafiililla ei ole suoraa relaksoivaa vaikutusta eristettyyn ihmisen paisuvaiskudokseen, mutta se lisää voimakkaasti typpioksidin relaksoivaa vaikutusta siihen. Kun typpioksidi/cGMP -systeemi aktivoituu seksuaalisen stimulaation johdosta, sildenafiili estää PDE5:n toiminnan, mikä johtaa lisääntyneeseen cGMP-pitoisuuksiin paisuvaiskudoksessa. Sen vuoksi tarvitaan seksuaalista stimulaatiota sildenafiilin hyödyllisen farmakologisen vaikutuksen aikaansaamiseksi.

Farmakodynaamiset vaikutukset

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet sildenafiilin estävän selektiivisesti PDE5:ttä, joka liittyy erektioprosessiin. Se estää tehokkaammin PDE5:ttä kuin muita tunnettuja fosfodiesteraaseja. Sildenafiili on 10 kertaa selektiivisempi PDE5:n kuin PDE6:n estäjä, jota tarvitaan verkkokalvon fototransduktiossa. Annettuna suurimpina suositeltuina annoksina sildenafiili on 80 kertaa selektiivisempi PDE5:n kuin PDE1:n estäjä ja yli 700 kertaa selektiivisempi PDE5:n kuin PDE2:n, PDE3:n, PDE4:n, PDE7:n, PDE8:n, PDE9:n, PDE10:n ja PDE11:n estäjä. Erityisesti sildenafiili estää PDE5:ttä yli 4000 kertaa selektiivisemmin kuin PDE3:a, joka on cAMP-spesifinen sydämen supistuvuuden säätelyyn osallistuva fosfodiesteraasi-isoentsyymi.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kaksi kliinistä tutkimusta suunniteltiin arvioimaan erityisesti aikaa lääkkeen ottamisesta sildenafiilin aikaansaamaan erektioon (seksuaalisen stimulaation yhteydessä). Peniksen pletysmografisessa (RigiScan) tutkimuksessa potilailla, jotka nauttivat sildenafiilia tyhjään vatsaan, saavutettiin 60 % peniksen jäykkyys (riittää sukupuoliyhdyntään) keskimäärin 25 minuutissa (vaihteluväli 12–37 minuuttia). Toisessa RigiScan-tutkimuksessa sildenafiili sai aikaan erektion seksuaalisen stimulaation vaikutuksesta vielä 4–5 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta.

Sildenafiili aiheuttaa lievää ja ohimenevää verenpaineen laskua, millä useimmiten ei ole kliinistä merkitystä. 100 mg:n oraalinen annos sildenafiilia laski makuulla mitattuna systolista verenpainetta keskimäärin enimmillään 8,4 mmHg. Vastaava muutos diastolisessa verenpaineessa oli 5,5 mmHg. Tämä verenpaineen lasku on yhdenmukainen sildenafiilin verisuonia laajentavan vaikutuksen kanssa, minkä luultavasti aiheuttaa sileän lihaksen kohonnut cGMP-pitoisuus. Terveille vapaaehtoisille annetuilla oraalisilla kerta-annoksilla aina 100 mg:aan asti ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia EKG:hen.

Tutkimuksessa, jossa selvitettiin oraalisen 100 mg:n sildenafiilikerta-annoksen hemodynaamisia vaikutuksia 14:sta vaikeaa sepelvaltimotautia sairastavalla potilaalla (yli 70 % ahtauma vähintään yhdessä sepelvaltimossa), keskimääräinen systolinen verenpaine levossa laski 7 % ja diastolinen 6 % verrattuna lähtötasoon. Keskimääräinen systolinen keuhkoverenpaine laski 9 %. Sildenafiililla ei ollut vaikutusta sydämen minuuttivolyymiin, eikä se vaikeuttanut veren virtausta ahtautuneissa sepelvaltimoissa.

Lumekontrolloidussa kaksoissokkoutetussa rasituskokeessa tutkittiin 144 erektiohäiriöpotilasta, joilla oli stabiili angina pectoris ja jotka käyttivät säännöllisesti angina pectoriksen hoitoon tarkoitettuja lääkevalmisteita (poislukien nitraatit). Tulokset eivät osoittaneet kliinisesti merkittäviä eroja rintakivun ilmaantumiseen kuluvassa ajassa sildenafiilin ja lumelääkkeen välillä.

Joiltakin henkilöiltä havaittiin Farnsworth-Munsell 100 värin testissä lieviä ja ohimeneviä eroja värien erottamisessa (sininen/vihreä) tunnin kuluttua 100 mg:n annoksen ottamisesta. Kahden tunnin kuluttua annoksesta tällaisia vaikutuksia ei ollut havaittavissa. Tämän muutoksen värien erottamisessa oletetaan liittyvän PDE6:n inhibitioon verkkokalvon fototransduktiokaskadissa. Sildenafiililla ei ole vaikutusta näön terävyyteen eikä kontrastiherkkyyteen. Suppeassa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli todettu varhainen iästä riippuva makuladegeneraatio (n=9), sildenafiili (kerta-annos 100 mg) ei aiheuttanut merkitseviä muutoksia suoritetuissa näkötestauksissa (näön terävyys, Amslerin verkko, värien erottelukyky liikennevalosimulaatiossa, Humphreyn perimetria ja fotostressi).

Kun Sildenafil Pfizer -valmistetta annettiin 100 mg:n kerta-annoksena suun kautta terveille vapaaehtoisille, siittiöiden liikkuvuudessa tai rakenteessa ei havaittu muutoksia (ks. kohta 4.6).

Lisätietoja kliinisistä tutkimuksista
Sildenafiilia on annettu kliinisissä tutkimuksissa yli 8 000:lle 19–87-vuotiaalle potilaalle. Näissä tutkimuksissa seuraavat potilasryhmät olivat edustettuina: iäkkäät (19,9 %), verenpainetautia sairastavat potilaat (30,9 %),

diabetespotilaat (20,3 %), potilaat, joilla on iskeeminen sydänsairaus (5,8 %), hyperlipidemiapotilaat (19,8 %), selkäydinvammapotilaat (0,6 %), masennuspotilaat (5,2 %), sekä potilaat, joille oli tehty osittainen eturauhasen poisto (TURP) (3,7 %) tai eturauhasen radikaalileikkaus (3,3 %). Potilasmäärät seuraavissa ryhmissä olivat vähäiset tai niitä ei otettu lainkaan mukaan kliinisiin tutkimuksiin: potilaat, joille on tehty lantion alueen leikkaus, sädehoitoa saaneet potilaat, vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat sekä tiettyä kardiovaskulaarista sairautta sairastavat potilaat (ks. kohta 4.3).

Kiinteän annostuksen tutkimuksissa potilaista 62 % (25 mg), 74 % (50 mg) ja 82 % (100 mg) ilmoitti hoidon parantaneen heidän erektiotaan verrattaessa lumelääkkeeseen (25 %). Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa sildenafiililääkityksen keskeyttäneiden osuus oli vähäinen, samaa luokkaa kuin lumelääkkeellä.
Kun otetaan huomioon kaikki kliiniset tutkimukset, erektioiden paranemista ilmoittaneiden potilaiden osuus potilasryhmittäin oli seuraava: Psykogeeniset erektiohäiriöt (84 %), sekalaiset erektiohäiriöt (77 %), elimelliset erektiohäiriöt (68 %), iäkkäät (67 %), diabetespotilaat (59 %), iskeemistä sydänsairautta sairastavat potilaat (69 %), verenpainepotilaat (68 %), TURP-potilaat (61 %), eturauhasen radikaalileikkauspotilaat (43 %), selkäydinvammapotilaat (83 %) ja depressiopotilaat (75 %). Sildenafiilin turvallisuus ja teho säilyivät pitkäaikaistutkimuksissa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen
Sildenafiili imeytyy nopeasti. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 30–120 minuutin kuluessa (mediaani 60 minuuttia) siitä, kun lääke on otettu suun kautta tyhjään vatsaan. Absoluuttinen hyötyosuus oraalisessa annostuksessa on keskimäärin 41 % (vaihteluväli 25–63 %). Suositeltuina annoksina (25–100 mg) suun kautta otettuna sildenafiilin kokonaisaltistus (AUC) ja huippupitoisuus (C_{max}) kasvavat suhteessa annokseen.

Ruoka hidastaa sildenafiilin imeytymistä aiheuttaen keskimäärin 60 minuutin viiveen huippupitoisuuden saavuttamisessa sekä keskimäärin 29 % pienennyksen huippupitoisuudessa.

Jakautuminen
Sildenafiilin vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus (V_d) on 105 litraa, joten sildenafiili jakautuu kudoksiin. Suun kautta kerta-annoksena otetun 100 mg annoksen jälkeen sildenafiilin suurin keskimääräinen kokonaispitoisuus plasmassa on noin 440 ng/ml (CV 40 %). Koska sildenafiili (ja sen tärkein N-desmetyylimetaboliitti) sitoutuu 96 %:sti plasman proteiineihin, vapaan sildenafiilin keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa on 18 ng/ml (38 nM). Proteiineihin sitoutuminen on riippumatonta lääkkeen kokonaiskonsentraatiosta.

Terveille vapaaehtoisille annetusta sildenafiiliannoksesta (100 mg:n kerta-annos) alle 0,0002 % (keskimäärin 188 ng) löytyi ejakulaatista 90 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta.

Biotransformaatio
Sildenafiili metaboloituu pääasiallisesti maksan mikrosomaalisten isoentsyymien CYP3A4 (päämetaboliareitti) ja CYP2C9 (sivumetaboliareitti) välityksellä. Tärkein sildenafiilin metaboliitti syntyy N-desmetylaation kautta. Syntyvällä metaboliitilla on samanlainen fosfodiesteraasiselektiivisyys kuin sildenafiililla ja *in vitro* voimakkuus PDE5:ttä kohtaan on noin 50 % pienempi kuin sildenafiililla. Tämän metaboliitin konsentraatiot plasmassa ovat noin 40 % sildenafiilin vastaavista. N-desmetyylimetaboliitti metaboloituu edelleen ja sen terminaalinen puoliintumisaika on noin 4 tuntia.

Eliminaatio
Sildenafiilin kokonaispuhdistuma on 41 l/h, jolloin terminaalinen puoliintumisaika on 3–5 h. Oraalisen tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen sildenafiili erittyy metaboliitteinaan pääasiallisesti ulosteisiin (noin 80 % oraalisesta annoksesta) ja vähemmässä määrin virtsaan (noin 13 % oraalisesta annoksesta).

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Iäkkäät
Terveillä iäkkäillä vapaaehtoisilla (yli 65-vuotiailla) sildenafiilin puhdistuma oli pienentynyt aiheuttaen noin 90 % suuremmat sildenafiilin ja aktiivisen N-desmetyylimetaboliitin pitoisuudet plasmassa verrattuna nuorempiin terveisiin vapaaehtoisiin (18–45-vuotiaat). Iästä johtuvista eroavaisuuksista plasman proteiineihin sitoutumisessa vastaava kasvu vapaan sildenafiilin pitoisuudessa plasmassa oli 40 %.

Munuaisten vajaatoiminta
Vapaaehtoisilla, joilla oli lievä tai kohtalaisen vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–80 ml/min), farmakokinetiikka ei muuttunut oraalisen 50 mg:n sildenafiilikerta-annoksen jälkeen. N-desmetyylimetaboliitin keskimääräinen kokonaisaltistus (AUC) ja huippupitoisuus (C_{max}) suurenivat vastaavasti enintään 126 % ja enintään 73 % verrattuna samanikäisiin terveisiin vapaaehtoisiin. Suuren yksilöllisen vaihtelevuuden vuoksi nämä erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Vapaaehtoisilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min), sildenafiilin puhdistuma pieneni aiheuttaen 100 % nousun kokonaisaltistukseen (AUC) ja vastaavasti 88 % kasvun huippupitoisuuteen (C_{max}) verrattuna samanikäisiin, terveisiin vapaaehtoisiin. Lisäksi N-desmetyylimetaboliitin AUC- ja C_{max}-pitoisuudet suurenivat merkitsevästi (200 % ja 79 %).

Maksan vajaatoiminta
Vapaaehtoisilla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksakirroosi (Child-Pugh luokittelu A ja B), sildenafiilin puhdistuma pieneni aiheuttaen 84 % kasvun kokonaisaltistukseen (AUC) ja 47 % kasvun huippupitoisuuteen (C_{max}) verrattuna samanikäisiin terveisiin vapaaehtoisiin. Sildenafiilin farmakokinetiikkaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta ja reproduktio- tai kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin
mikrokiteinen selluloosa
kalsiumvetyfosfaatti (vedetön)
kroskarmelloosinatrium
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste
hypromelloosi
laktoosimonohydraatti
triasetiini
titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Sildenafil Pfizer 25 mg, 50 mg, 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
PVC/alumiinifolio -läpipainopakkaus: 2, 4, 8, 12 tai 24 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

25 mg: 28625
50 mg: 28626
100 mg: 28627

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.2.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.8.2018