

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Sildenafil AB 25 mg comprimés à croquer.
Sildenafil AB 50 mg comprimés à croquer
Sildenafil AB 100 mg comprimés à croquer

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à croquer contient 25 mg de sildénafil formé in situ à partir de 35,12 mg de citrate de sildénafil.

Excipients à effet notoire : 2,15 mg d'aspartame - 70,4575 mg de lactose monohydraté

Chaque comprimé à croquer contient 50 mg de sildénafil formé in situ à partir de 70,24 mg de citrate de sildénafil.

Excipients à effet notoire : 4,30 mg d'aspartame - 140,915 mg de lactose monohydraté

Chaque comprimé à croquer contient 100 mg de sildénafil formé in situ à partir de 140,48 mg de citrate de sildénafil.

Excipients à effet notoire : 8,60 mg d'aspartame - 281,83 mg de lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à croquer.

25 mg : blanc, triangulaire, biconvexe, avec « 25 » gravé sur un côté

50 mg : blanc, triangulaire, biconvexe, avec « 50 » gravé sur un côté

100 mg : blanc, triangulaire, biconvexe, avec « 100 » gravé sur un côté

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Sildenafil AB est indiqué chez les hommes adultes présentant des troubles de l'érection, ce qui correspond à l'incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection du pénis suffisante pour une activité sexuelle satisfaisante.

Une stimulation sexuelle est requise pour que Sildenafil AB soit efficace.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes :

La dose recommandée est de 50 mg à prendre selon les besoins, environ une heure avant toute activité sexuelle. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être portée à 100 mg ou réduite à 25 mg. La dose maximale recommandée est de 100 mg. La fréquence maximale d'utilisation est d'une fois par jour.

Si le médicament est pris avec de la nourriture, l'action de Sildenafil AB peut être retardée par rapport à une prise à jeun (voir rubrique 5.2).

Populations spéciales

Personnes âgées :

Un ajustement de la dose n'est pas requis chez les personnes âgées (≥ 65 ans).

Insuffisance rénale :

Les recommandations posologiques décrites au paragraphe "Utilisation chez l'adulte" s'appliquent aux patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine = 30 à 80 ml/min).

La clairance du sildénafil étant diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'utilisation d'une dose de 25 mg doit être envisagée. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être progressivement portée à 50 mg et jusqu'à 100 mg, si nécessaire.

Insuffisance hépatique :

La clairance du sildénafil étant diminuée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (par ex. une cirrhose), l'utilisation d'une dose de 25 mg doit être envisagée. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être progressivement portée à 50 mg et jusqu'à 100 mg, si nécessaire.

Population pédiatrique

Sildenafil AB n'est pas indiqué chez les personnes de moins de 18 ans.

Utilisation chez les patients utilisant d'autres médicaments

A l'exclusion du ritonavir pour lequel l'association avec sildénafil n'est pas conseillée (voir rubrique 4.4), une dose initiale de 25 mg doit être envisagée chez les patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP3A4, (voir rubrique 4.5).

Afin de minimiser l'éventuelle survenue d'une hypotension orthostatique, les patients sous traitement alpha-bloquant doivent être stabilisés avant d'initier un traitement par sildénafil. De plus, une initiation du traitement par sildénafil à la dose de 25 mg doit être envisagée (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être croqués avant d'être avalés.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Compte tenu de la connaissance de son mode d'action au niveau de la voie monoxyde d'azote /guanosine monophosphate cyclique (GMPc) (voir rubrique 5.1), il a été mis en évidence une potentialisation des effets hypotenseurs des dérivés nitrés par le sildénafil ; son administration concomitante avec des donneurs de monoxyde d'azote (comme le nitrite d'amyle) ou avec des dérivés nitrés sous quelque forme que ce soit est donc contre-indiquée.

L'administration concomitante d'inhibiteurs de PDE5, tel que le sildénafil, avec les stimulateurs de la guanylate cyclase, tel que le riociguat, est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension symptomatique (voir rubrique 4.5).

Les médicaments utilisés dans le traitement des troubles de l'érection, y compris le sildénafil, ne doivent pas être utilisés chez les hommes pour qui l'activité sexuelle est déconseillée (par ex. des patients avec des troubles cardiovasculaires sévères comme un angor instable ou une insuffisance cardiaque grave).

Sildénafil AB est contre-indiqué chez les patients ayant une perte de la vision d'un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), que cet événement ait été associé ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la PDE5 (voir rubrique 4.4).

La tolérance du sildénafil n'a pas été étudiée dans les sous-groupes de patients suivants : insuffisance hépatique sévère, hypotension (pression artérielle < 90/50 mmHg), antécédent récent d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde et en cas de troubles héréditaires dégénératifs connus de la rétine comme la rétinite pigmentaire (une minorité de ces patients présentent des troubles génétiques des phosphodiésterases rétinienne). Son utilisation chez ces patients est donc contre-indiquée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

On pratiquera une anamnèse et un examen clinique afin de diagnostiquer le trouble de l'érection et d'en déterminer les causes sous-jacentes potentielles avant d'envisager un traitement médicamenteux.

Facteurs de risque cardiovasculaire

Avant d'instaurer un traitement des troubles de l'érection, les médecins doivent examiner la fonction cardiovasculaire de leurs patients, dans la mesure où toute activité sexuelle comporte un risque cardiaque. Le sildénafil a des propriétés vasodilatatrices entraînant des diminutions légères et transitoires de la pression artérielle (voir rubrique 5.1). Avant de prescrire le sildénafil, les médecins doivent évaluer soigneusement le risque potentiel chez les patients susceptibles de présenter certaines maladies sous-jacentes, d'être affectés par ces effets vasodilatateurs, en particulier lors de l'activité sexuelle. Les patients dont la sensibilité aux vasodilatateurs est accrue sont ceux qui présentent un obstacle à l'éjection au niveau du ventricule gauche (par ex. sténose de l'aorte, cardiomyopathie obstructive hypertrophique) ou encore le syndrome rare d'atrophie systémique multiple, lequel se manifeste par une insuffisance grave du contrôle autonome de la pression artérielle.

Sildénafil AB potentialise les effets hypotenseurs des dérivés nitrés (voir rubrique 4.3).

Depuis sa mise sur le marché, des événements cardiovasculaires graves tels que, infarctus du myocarde, angor instable, mort subite d'origine cardiaque, arythmie ventriculaire, hémorragie cérébro-vasculaire, accident ischémique transitoire, hypertension et hypotension ont été rapportés lors de l'utilisation de Sildénafil AB.

La plupart de ces patients, mais pas tous, présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants. De nombreux événements ont été rapportés comme s'étant produits au cours ou peu de temps après un rapport sexuel et quelques-uns comme s'étant produits après l'utilisation de Sildénafil AB sans activité sexuelle. Il n'est pas possible de déterminer si ces événements sont directement liés à ces facteurs ou à d'autres facteurs.

Priapisme

Les médicaments traitant les troubles de l'érection, y compris le sildénafil, doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une malformation anatomique du pénis (comme une angulation, une sclérose des corps caverneux ou la maladie de La Peyronie) ou chez les patients présentant des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme (comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie).

Des cas d'érection prolongée et de priapisme ont été rapportés avec le sildénafil depuis la commercialisation. Si une érection dure plus de 4 heures, le patient doit immédiatement demander une aide médicale. Si le priapisme n'est pas traité immédiatement, il peut en résulter des lésions du tissu pénien et une impuissance permanente.

Utilisation concomitante avec d'autres inhibiteurs de la PDE5 ou d'autres traitements des troubles de l'érection

La tolérance et l'efficacité de l'association du sildénafil avec d'autres inhibiteurs de la PDE5, d'autres traitements pour une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) contenant du sildénafil (REVATIO), ou d'autres traitements des troubles érectiles n'ont pas été étudiées. Il n'est donc pas recommandé de recourir à de telles associations.

Effets sur la vision

Des cas d'anomalies visuelles ont été rapportés spontanément suite à la prise de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5 (voir rubrique 4.8). Des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non-artéritique, une maladie rare, ont été rapportés spontanément et dans le cadre d'une étude observationnelle, suite à la prise de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5 (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être avertis qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, quelle qu'elle soit, ils doivent arrêter de prendre Sildenafil AB et consulter immédiatement un médecin (voir rubrique 4.3).

Utilisation concomitante de ritonavir

L'administration concomitante de sildénafil et de ritonavir n'est pas conseillée (voir rubrique 4.5).

Utilisation concomitante d'alpha-bloquants

La prudence est recommandée lorsque le sildénafil est administré à des patients prenant un alpha-bloquant, car il se peut que l'administration concomitante entraîne une hypotension symptomatique chez un faible nombre de sujets sensibles (voir rubrique 4.5). Ceci survient le plus souvent dans les 4 heures suivant la prise de sildénafil. Afin de minimiser l'éventuelle survenue d'une hypotension orthostatique, les patients sous traitement alpha-bloquant doivent être stables sur le plan hémodynamique avant d'initier un traitement par sildénafil. Une initiation du traitement à la dose de 25 mg doit être envisagée (voir rubrique 4.2). Par ailleurs, les médecins doivent avertir leurs patients de la conduite à tenir en cas de symptômes d'hypotension orthostatique.

Effet sur le saignement

Des études sur les plaquettes sanguines humaines montrent que le sildénafil potentialise l'effet antiagrégant du nitroprussiate de sodium in vitro. Il n'existe pas de données sur la tolérance du sildénafil chez les patients présentant des troubles hémorragiques ou un ulcère gastro-duodéal évolutif. Le sildénafil ne doit donc être administré chez ces patients qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice-risque.

Sildenafil AB n'est pas indiqué chez la femme.

Excipients

Contient de l'aspartame, source de phénylalanine. Peut être nocif pour les personnes atteintes de phénylcétonurie. Il n'existe aucune donnée clinique ou non clinique concernant l'utilisation de l'aspartam chez les enfants âgés de moins de 12 semaines.

Contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Contient du sodium. Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur le sildénafil

Études in vitro :

Le sildénafil est principalement métabolisé par les isoenzymes 3A4 (voie principale) et 2C9 (voie secondaire) du cytochrome P450 (CYP). Donc, les inhibiteurs de ces isoenzymes peuvent diminuer la clairance du sildénafil et les inducteurs de ces isoenzymes peuvent augmenter la clairance du sildénafil.

Études in vivo :

L'analyse pharmacocinétique de population des données issues des essais cliniques a montré une diminution de la clairance du sildénafil lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 (tels que le kétoconazole, l'érythromycine, la cimétidine).

Bien que l'incidence des effets indésirables n'ait pas été augmentée chez ces patients, lors de l'administration concomitante de sildénafil et d'inhibiteurs du CYP3A4, une posologie initiale de 25 mg doit être envisagée.

L'administration concomitante de 100 mg de sildénafil en prise unique et de l'antiprotéase ritonavir, un inhibiteur très puissant du cytochrome P 450, à l'état d'équilibre (500 mg deux fois par jour), a entraîné une augmentation de 300% (4 fois) de la C_{max} du sildénafil et une augmentation de 1.000% (11 fois) de l'ASC du sildénafil. Après 24 heures, les concentrations plasmatiques du sildénafil étaient encore d'environ 200 ng/ml, alors qu'elles étaient d'environ 5 ng/ml lorsque le sildénafil était administré seul. Ceci est en accord avec les effets marqués du ritonavir sur un grand nombre de substrats du cytochrome P 450. Le sildénafil n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du ritonavir. Au regard de ces résultats pharmacocinétiques, l'administration concomitante de sildénafil et de ritonavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4), et en aucun cas la dose maximale de sildénafil ne doit dépasser 25 mg en 48 heures.

L'administration concomitante de 100 mg de sildénafil en prise unique et de l'antiprotéase saquinavir, un inhibiteur du CYP3A4, à l'état d'équilibre (1200 mg trois fois par jour), a entraîné une augmentation de 140% de la C_{max} du sildénafil et une augmentation de 210% de l'ASC du sildénafil. Le sildénafil n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du saquinavir (voir rubrique 4.2). On peut s'attendre à avoir des effets plus marqués avec des inhibiteurs plus puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'itraconazole.

On a observé une augmentation de 182% de l'exposition systémique au sildénafil (ASC) lors de l'administration d'une dose unique de 100 mg de sildénafil avec l'érythromycine (inhibiteur modéré du CYP3A4), à l'état d'équilibre (500 mg deux fois par jour pendant 5 jours). Chez des volontaires sains de sexe masculin, aucun effet de l'azithromycine (500 mg par jour pendant 3 jours) n'a été observé sur l'ASC, sur la C_{max} , sur le t_{max} , sur la constante de vitesse d'élimination ou sur la demi-vie du sildénafil ou de son principal métabolite circulant. Chez le volontaire sain, l'administration conjointe de sildénafil (50 mg) et de cimétidine (800 mg), un inhibiteur du cytochrome P450 et un inhibiteur non spécifique du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 56% des concentrations plasmatiques du sildénafil.

Le jus de pamplemousse est un faible inhibiteur du métabolisme médié par le CYP3A4 au niveau de la paroi intestinale et pourrait légèrement augmenter les concentrations plasmatiques du sildénafil.

Les anti-acides (hydroxyde de magnésium / hydroxyde d'aluminium) en doses uniques n'ont pas d'effet sur la biodisponibilité du sildénafil.

Bien que des études portant spécifiquement sur les interactions n'aient pas été menées pour tous les médicaments, l'analyse pharmacocinétique de population a montré que le traitement concomitant avec des substances du groupe des inhibiteurs du CYP2C9 (telles que la tolbutamide, la warfarine, la phénytoïne), ou du CYP2D6 (telles que les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, les antidépresseurs tricycliques), de diurétiques thiazidiques et apparentés, de diurétiques de l'anse et épargneurs potassiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes calciques, des antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques ou

des inducteurs du métabolisme médié par les CYP 450 (tels que la rifampicine et les barbituriques), était sans effet sur les propriétés pharmacocinétiques du sildénafil. Dans une étude chez des volontaires sains de sexe masculin, l'administration concomitante d'antagoniste de l'endothéline, le bosentan, (un inducteur modéré du CYP3A4, du CYP2C9 et probablement du CYP2C19) à l'état d'équilibre (125 mg deux fois par jour) et de sildénafil à l'état d'équilibre (80 mg trois fois par jour) a entraîné une diminution de 62,6% et 55,4% de l'ASC et de la C_{max} de sildénafil respectivement. L'administration concomitante des inducteurs puissants du CYP3A4, tels que la rifampicine, est donc supposée entraîner des diminutions plus importantes des concentrations plasmatiques de sildénafil.

Le nicorandil est un hybride d'activateur des canaux potassiques et de dérivé nitré. En raison de la composante dérivé nitré, il peut entraîner une interaction grave avec le sildénafil.

Effets du sildénafil sur d'autres médicaments

Études in vitro :

Le sildénafil est un faible inhibiteur des isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$) du cytochrome P 450. La concentration plasmatique maximale du sildénafil étant d'environ $1 \mu M$ après administration aux doses recommandées, il est peu probable que Sildenafil AB affecte la clairance des substrats de ces isoenzymes.

Aucune donnée d'interaction entre le sildénafil et des inhibiteurs non spécifiques des phosphodiesterases tels que la théophylline ou le dipyridamole n'est disponible.

Études in vivo :

Compte tenu de la connaissance de son mode d'action au niveau de la voie monoxyde d'azote / GMPc (voir rubrique 5.1), il a été mis en évidence une potentialisation des effets hypotenseurs des dérivés nitrés par le sildénafil ; son administration concomitante avec des donneurs de monoxyde d'azote ou avec des dérivés nitrés sous quelque forme que ce soit est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Riociguat : Les études précliniques ont montré une majoration de l'effet hypotenseur systémique lorsque les inhibiteurs de la PDE5 étaient associés avec le riociguat. Dans les études cliniques, il a été démontré que le riociguat augmentait les effets hypotenseurs des inhibiteurs de la PDE5. Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice de l'association dans la population étudiée. L'utilisation concomitante du riociguat avec les inhibiteurs de la PDE5, tel que le sildénafil, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante de sildénafil à des patients prenant un traitement alpha-bloquant peut entraîner une hypotension symptomatique chez un faible nombre de sujets sensibles. Ceci survient le plus souvent dans les 4 heures suivant la prise de sildénafil (voir rubriques 4.2 et 4.4). Dans trois études d'interactions médicamenteuses spécifiques, l'alpha-bloquant doxazosine (4 mg et 8 mg) et le sildénafil (25 mg, 50 mg ou 100 mg) ont été administrés simultanément chez des patients avec une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) stabilisée sous traitement par doxazosine.

Dans les populations de ces études, des réductions additionnelles moyennes de la pression artérielle en décubitus de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, et 8/4 mmHg et des réductions additionnelles moyennes de la pression artérielle en position debout de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg et 4/5 mmHg, respectivement, ont été observées. Lorsque le sildénafil et la doxazosine étaient administrés simultanément chez des patients stabilisés sous traitement par doxazosine, des rapports peu fréquents de patients ayant une hypotension orthostatique symptomatique ont été recensés. Ces rapports incluaient des vertiges et des sensations ébrieuses mais aucune syncope.

Aucune interaction significative n'a été observée en cas d'administration concomitante de sildénafil (50 mg) et de tolbutamide (250 mg) ou de warfarine (40 mg), deux substances métabolisées par le CYP2C9.

Le sildénafil (50 mg) ne potentialise pas l'allongement du temps de saignement induit par l'acide acétylsalicylique (150 mg).

Le sildénafil (50 mg) ne potentialise pas l'effet hypotenseur de l'alcool chez les volontaires sains ayant une concentration sanguine moyenne maximale d'alcool de 80 mg/dl.

Par rapport au placebo, il n'y a pas eu de différence dans le profil de tolérance chez les patients prenant du sildénafil en association avec l'une des classes d'antihypertenseurs suivantes : diurétiques, bêtabloquants, IEC, inhibiteurs de l'angiotensine II, vasodilatateurs, antihypertenseurs d'action centrale, antagonistes adrénergiques, inhibiteurs calciques et alfabloquants. Dans une étude d'interaction spécifique où le sildénafil (100 mg) a été administré avec l'amlodipine chez des patients hypertendus, on a observé une diminution supplémentaire de la pression artérielle systolique de 8 mmHg en position couchée. La diminution supplémentaire de la pression artérielle diastolique correspondante était de 7 mmHg en position couchée. Ces diminutions supplémentaires de la pression artérielle étaient similaires à celles observées lors de l'administration du sildénafil seul à des volontaires sains (voir rubrique 5.1).

Le sildénafil (100 mg) n'affecte pas la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du saquinavir et du ritonavir, deux antiprotéases substrats du CYP3A4.

Chez les volontaires sains de sexe masculin, le sildénafil à l'état d'équilibre (80 mg trois fois par jour) a entraîné une augmentation de 49,8% de l'ASC de bosentan et une augmentation de 42% de la Cmax de bosentan (125 mg deux fois par jour).

Ajout d'une dose unique de sildénafil au sacubitril/valsartan à l'état d'équilibre chez les patients atteints de l'hypertension était associée à une réduction significativement plus importante de la pression artérielle par rapport à l'administration de sacubitril/valsartan seul. Par conséquent, la prudence doit être exercée lorsque le sildénafil est initié chez les patients traités par sacubitril/valsartan.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Sildenafil AB n'est pas indiqué chez la femme.

Aucune étude appropriée et convenablement contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes ou qui allaitent.

Lors d'études de reproduction chez le rat et le lapin, aucun effet indésirable pertinent n'a été observé après administration orale de sildénafil.

Aucun effet sur la motilité ou la morphologie des spermatozoïdes n'est apparu après l'administration par voie orale d'une dose unique de 100 mg de sildénafil chez les volontaires sains (voir rubrique 5.1).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sildenafil AB n'a qu'une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Comme des sensations vertigineuses et des troubles de la vision ont été rapportés dans les études cliniques avec le sildénafil, les patients doivent connaître la manière dont ils réagissent à Sildenafil AB avant de conduire un véhicule ou de manipuler des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité de Sildenafil AB est basé sur 9570 patients au cours de 74 essais cliniques en double aveugle contrôlés versus placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques parmi les patients traités par sildénafil ont été céphalées, rougeurs, dyspepsie, perturbation visuelle, congestion nasale, sensations vertigineuses, nausées, bouffées de chaleur, cyanopsie et vision trouble.

Les effets indésirables rapportés au cours de la surveillance post-marketing concernent une période estimée à plus de 10 ans. Les fréquences de ces effets ne peuvent pas être déterminées de façon fiable car les effets indésirables ne sont pas tous rapportés au Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et inclus dans la base de données de tolérance.

Liste tabulée des effets indésirables

Dans le tableau ci-dessous tous les effets indésirables cliniquement importants, apparus au cours des essais cliniques à une incidence plus importante que le placebo, sont listés par classes de systèmes d'organes et par fréquence (très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1: Effets indésirables cliniquement importants rapportés avec une incidence supérieure au placebo au cours des essais cliniques contrôlés avec les comprimés de sildénafil et effets indésirables cliniquement importants rapportés au cours de la surveillance après commercialisation

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations			Rhinite	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	
Affections du système nerveux	Céphalée	Sensations vertigineuses	Somnolence, hypoesthésie	Accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, crise d'épilepsie, récurrence de crise d'épilepsie, syncope

Affections oculaires		Altération de la vision des couleurs**, perturbation visuelle, vision trouble	Troubles lacrymaux***, douleur oculaire, photophobie, photopsie, hyperhémie oculaire, intensification de la luminosité, conjonctivite	Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN)*, occlusion vasculaire rétinienne*, hémorragie rétinienne, rétinopathie d'origine artériosclérotique, trouble rétinien, glaucome, altération du champ visuel, diplopie, diminution de l'acuité visuelle, myopie, asthénopie, corps flottants du vitré, anomalie de l'iris, mydriase, vision de halos, œdème oculaire, gonflement oculaire, trouble oculaire, hyperémie conjonctivale, irritation oculaire, sensations oculaires anormales, oedème palpébral, décoloration sclérale
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges, acouphènes	Surdité*
Affections vasculaires		Rougeur, bouffées de chaleur	Hypertension, hypotension	
Affections cardiaques			Palpitations, tachycardie	Mort subite d'origine cardiaque*, infarctus du myocarde, arythmie ventriculaire*, fibrillation auriculaire, angor instable

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Congestion nasale	Epistaxis, congestion sinusale	Sensation de constriction du pharynx, œdème nasal, sécheresse nasale
Affections gastro-intestinales		Nausées, Dyspepsie	Maladie de reflux gastro-œsophagien, vomissements, douleur abdominale haute, bouche sèche	Hypoesthésie orale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Eruption	Syndrome de Stevens Johnson (SJS)*, syndrome de Lyell*
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Myalgie, douleurs des extrémités	
Affections des organes de reproduction et du sein				Hématospermie, hémorragie du pénis, érection, priapisme*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Douleur thoracique, fatigue, sensation de chaleur	Irritabilité
Affections du rein et des voies urinaires			Hématurie	
Investigations			Accélération des battements du cœur	

* Uniquement rapporté lors de la surveillance après commercialisation

** Altération de la vision des couleurs : chloropsie, chromatopsie, cyanopsie, érythroopsie et xanthopsie

*** Troubles lacrymaux : sécheresse oculaire, trouble lacrymal et augmentation de la sécrétion lacrymale

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance,
Boîte Postale 97
B-1000 BRUXELLES Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél. : (+352) 2478 5592
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire :

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

Lors des études chez des volontaires recevant des doses uniques allant jusqu'à 800 mg, les effets indésirables étaient les mêmes qu'aux doses plus faibles, mais leur incidence et leur sévérité étaient accrues. Des doses de 200 mg n'apportent pas une efficacité supérieure, mais l'incidence des effets indésirables (céphalées, rougeur de la face, sensations vertigineuses, dyspepsie, congestion nasale, troubles de la vision) était augmentée.

En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être mises en œuvre selon les besoins. Une dialyse rénale ne devrait pas accélérer la clairance du sildénafil, celui-ci étant fortement lié aux protéines plasmatiques et non éliminé par les urines.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Urologiques : médicaments utilisés dans les troubles de l'érection, **code ATC** : G04B E03.

Mécanisme d'action

Le sildénafil est un traitement oral des troubles de l'érection. Dans des conditions naturelles, c'est-à-dire avec une stimulation sexuelle, il restaure la fonction érectile déficiente en accroissant le flux sanguin vers le pénis.

Le mécanisme physiologique responsable de l'érection du pénis implique la libération de monoxyde d'azote (NO) dans le corps caverneux lors de la stimulation sexuelle. L'oxyde d'azote active alors l'enzyme guanylate cyclase, ce qui entraîne une augmentation des concentrations de guanosine- monophosphate cyclique (GMPc) induisant un relâchement des muscles lisses du corps caverneux et favorisant l'afflux sanguin.

Le sildénafil est un inhibiteur puissant et sélectif de la phosphodiesterase du type 5 (PDE5), spécifique de la GMPc, dans les corps caverneux ; c'est à cet endroit que la PDE5 est responsable de la dégradation de la GMPc. Le sildénafil a un site d'action périphérique sur les érections. Le sildénafil n'a pas d'effet relaxant direct sur le tissu du corps caverneux humain isolé, mais il accentue de manière importante les effets relaxants du NO sur ce tissu. Quand la voie NO/GMPc est activée, comme lors d'une stimulation sexuelle, l'inhibition de la PDE5 par le sildénafil entraîne une augmentation des concentrations de GMPc dans les corps caverneux. Par conséquent, une stimulation sexuelle est nécessaire pour que le sildénafil produise ses effets pharmacologiques bénéfiques.

Effets pharmacodynamiques

Des études in vitro ont montré que le sildénafil était sélectif pour la PDE5 qui est impliquée dans le processus érectile. Son effet est plus puissant sur la PDE5 que sur les autres phosphodiesterases connues. Il y a une sélectivité 10 fois plus importante par rapport à la PDE6, impliquée dans le processus de phototransduction de la rétine. Aux doses maximales recommandées, il y a une sélectivité de 80 fois par rapport à la PDE1 et de plus de 700 fois par rapport aux PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 et 11. En particulier, le sildénafil est plus de 4.000 fois plus sélectif pour la PDE5 que pour la PDE3, l'isoforme de la phosphodiesterase spécifique de l'AMPc impliquée dans le contrôle de la contractilité cardiaque.

Efficacité et sécurité cliniques

Deux études cliniques ont été conçues spécifiquement afin d'évaluer à partir de quel moment après l'administration et pendant combien de temps le sildénafil pouvait induire une érection en réponse à une stimulation sexuelle. Dans une étude de pléthysmographie pénienne (RigiScan) chez des patients à jeun prenant du sildénafil, le temps médian d'obtention d'une érection suffisante pour un rapport sexuel (60% de rigidité) était de 25 minutes (intervalle : 12 à 37 minutes). Dans une autre étude avec RigiScan, le sildénafil pouvait encore induire une érection en réponse à une stimulation sexuelle 4 à 5 heures après l'administration.

Le sildénafil donne lieu à des baisses faibles et passagères de la pression artérielle qui, dans la plupart des cas, ne se traduisent par aucun effet clinique. La baisse moyenne maximale de la pression artérielle systolique en position couchée après administration orale de 100 mg de sildénafil était de 8,4 mmHg. Le changement correspondant de la pression artérielle diastolique en position couchée était de 5,5 mmHg. Ces baisses de pression artérielle sont compatibles avec les effets vasodilatateurs du sildénafil, probablement en raison de l'augmentation des concentrations de GMPc dans les muscles vasculaires lisses.

Des doses orales uniques de sildénafil allant jusqu'à 100 mg administrées à des volontaires sains ne donnaient lieu à aucun effet cliniquement pertinent au niveau de l'ECG.

Dans une étude portant sur les effets hémodynamiques d'une dose orale unique de 100 mg de sildénafil chez 14 patients présentant une coronaropathie sévère (sténose > 70% d'au moins une coronaire), la pression artérielle systolique et diastolique moyenne au repos a diminué respectivement de 7% et 6% par rapport à la valeur de départ. La pression systolique pulmonaire moyenne a diminué de 9%. Aucun effet du sildénafil sur le débit cardiaque ni aucune diminution de débit sanguin dans des artères coronaires sténosées n'ont été mis en évidence.

Un essai en double aveugle contrôlé par placebo a évalué 144 patients présentant des troubles de l'érection et un

angor chronique stable qui recevaient de manière régulière un traitement médical anti-angoreux (à l'exception des dérivés nitrés). Aucune différence cliniquement significative n'a été mise en évidence entre le sildénafil et le placebo sur le délai d'apparition d'une crise d'angor.

Des différences légères et passagères dans la différenciation des couleurs (bleu et vert) ont été détectées chez certains sujets en utilisant le test Farnsworth-Munsell 100 évaluant la distinction des nuances une heure après l'administration d'une dose de 100 mg ; deux heures après l'administration, plus aucun effet n'était remarqué. Le mécanisme avancé de cette modification dans la distinction des couleurs est lié à l'inhibition de la PDE6, laquelle joue un rôle dans la cascade de phototransduction de la rétine. Le sildénafil est sans effet sur l'acuité visuelle ou la sensibilité aux contrastes. Dans une étude contrôlée versus placebo chez un petit nombre de patients présentant une forme documentée de dégénérescence maculaire précoce (n=9), le sildénafil (dose unique, 100 mg) n'a montré aucune modification lors des tests visuels (acuité visuelle, grille d'Amsler, distinction des couleurs par simulation des feux de circulation, périmètre de Humphrey et photostress).

Aucun effet sur la motilité ou la morphologie des spermatozoïdes n'est apparu après l'administration par voie orale d'une dose unique de 100 mg de sildénafil chez le volontaire sain (voir rubrique 4.6).

Autres informations concernant les essais cliniques :

Dans les études cliniques, le sildénafil a été administré à plus de 8 000 patients âgés de 19 à 87 ans. Les groupes de patients suivants étaient représentés : personnes âgées (19,9%), patients souffrant d'hypertension (30,9%), de diabète sucré (20,3%), de cardiopathie ischémique (5,8%), d'hyperlipidémie (19,8%), d'une lésion de la moelle épinière (0,6%), de dépression (5,2%), d'une résection transurétrale de la prostate (3,7%), d'une prostatectomie radicale (3,3%). En revanche, les groupes suivants étaient peu représentés ou exclus des études cliniques : patients ayant subi une intervention chirurgicale au niveau du pelvis ou une radiothérapie, patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère et patients présentant certaines affections cardiovasculaires (voir rubrique 4.3).

Dans les études à dose fixe, la proportion des patients signalant une amélioration de leurs érections grâce au traitement était de 62% (25 mg), 74% (50 mg) et 82% (100 mg) contre 25% chez les patients recevant un placebo. Dans les études cliniques, le taux d'interruption du traitement dû au sildénafil était faible et similaire au placebo.

En cumulant toutes les études, la proportion de patients sous sildénafil signalant une amélioration était (par population) de 84% (troubles érectiles psychogènes), 77% (troubles érectiles mixtes), 68% (troubles érectiles organiques), 67% (personnes âgées), 59% (diabète sucré), 69% (cardiopathie ischémique), 68% (hypertendus), 61% (résection transurétrale de la prostate), 43% (prostatectomie radicale), 83% (lésion de la moelle épinière) et 75% (dépression). La tolérance et l'efficacité du sildénafil se maintenaient dans les études à long terme.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le sildénafil dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement des troubles de l'érection. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le sildénafil est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues en 30 à 120 minutes (médiane : 60 minutes) après administration orale chez un sujet à jeun. La biodisponibilité orale moyenne absolue est de 41% (intervalle : 25 à 63%). Après administration orale de sildénafil, l'augmentation de l'ASC et de la C_{max} est proportionnelle à la dose sur l'intervalle de dose recommandé (25-100 mg).

Lorsque le sildénafil est pris avec de la nourriture, la vitesse d'absorption est diminuée avec un allongement moyen du T_{max} de 60 minutes et une baisse moyenne de la C_{max} de 29%.

Distribution

Le volume de distribution moyen (Vd) à l'état d'équilibre du sildénafile est de 105 l, ce qui suggère une distribution tissulaire. Après une dose orale unique de 100 mg, la concentration plasmatique totale maximale moyenne de sildénafile est approximativement de 440 ng/ml (CV 40%). Puisque le sildénafile (et son principal métabolite circulant, N-déméthylé) est lié à 96% aux protéines plasmatiques, la concentration plasmatique libre maximale moyenne de sildénafile est de 18 ng/ml (38 nM). La liaison aux protéines est indépendante des concentrations médicamenteuses totales.

Chez des volontaires sains recevant du sildénafile (100 mg en dose unique), moins de 0,0002% de la dose administrée (en moyenne 188 ng) se retrouvait dans l'éjaculat obtenu 90 minutes après l'administration.

Biotransformation

Le sildénafile est principalement éliminé par les isoenzymes microsomaux hépatiques CYP3A4 (voie principale) et CYP2C9 (voie secondaire). Le principal métabolite circulant est produit par N-déméthylation du sildénafile.

Le profil de sélectivité de ce métabolite envers les phosphodiésterases est similaire à celui du sildénafile ; *in vitro*, sa puissance d'inhibition vis à vis de la PDE5 est environ la moitié de celle de la molécule mère. Les concentrations plasmatiques de ce métabolite représentent environ 40% de celles du sildénafile. Ce métabolite N-déméthylé est ensuite lui-même métabolisé avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 4 heures.

Élimination

Le coefficient d'épuration total du sildénafile est de 41 l/h avec une demi-vie d'élimination terminale qui en résulte de 3 à 5 heures. Après administration orale ou intraveineuse, le sildénafile est éliminé sous forme de métabolites, principalement dans les fèces (environ 80% de la dose orale administrée) et, dans une moindre mesure, dans les urines (environ 13% de la dose orale administrée).

Pharmacocinétique dans des groupes de patients particuliers

Sujets âgés :

Chez des volontaires sains âgés (65 ans ou plus), la clairance du sildénafile était diminuée entraînant des concentrations plasmatiques de sildénafile et de son métabolite N-déméthylé supérieures d'environ 90% à celles observées chez des volontaires sains plus jeunes (âgés de 18 à 45 ans). En raison de différences liées à l'âge en matière de liaison aux protéines plasmatiques, l'augmentation correspondante des concentrations plasmatiques libres de sildénafile était d'environ 40%.

Insuffisance rénale :

Chez des volontaires présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine = 30 à 80 ml/min), le profil pharmacocinétique du sildénafile (50 mg) n'était pas modifié après une administration unique par voie orale. L'ASC et la C_{max} du métabolite N-déméthylé étaient augmentées jusqu'à 126% et jusqu'à 73% respectivement par rapport à des volontaires de même âge sans insuffisance rénale. Toutefois, étant donné l'importante variabilité inter-sujets, ces différences n'étaient pas statistiquement significatives. Chez des volontaires souffrant d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la clairance du sildénafile était diminuée, ce qui entraînait une augmentation de 100% de l'ASC et de 88% de la C_{max} par rapport aux volontaires de même âge sans insuffisance rénale. De plus, les valeurs de l'ASC et la C_{max} du métabolite N-déméthylé étaient significativement augmentées, respectivement de 200% et 79%.

Insuffisance hépatique :

Chez des volontaires présentant une cirrhose hépatique légère à modérée (A et B dans la classification de Child-Pugh), la clairance du sildénafile était diminuée, entraînant une augmentation de l'ASC (84%) et de la C_{max} (47%) par rapport aux volontaires de même âge sans insuffisance hépatique. Les caractéristiques pharmacocinétiques du sildénafile n'ont pas été étudiées chez les insuffisants hépatiques sévères.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polacrilline-potassium

Silice colloïdale anhydre

Lactose monohydrate

Povidone K-30

Aspartame (E951)

Croscarmellose-sodium

Arôme de menthe poivrée composée de maltodextrine, d'amidon modifié E1450 et d'huile de menthe poivrée

Stéarate de magnésium

Hydroxyde de potassium (pour adaptation du pH) ou

Acide chlorhydrique (pour adaptation du pH)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament n'exige pas de précautions particulières de conservation concernant la température ; à conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes transparentes en PVC/PCTFE/aluminium de 2, 4, 12, 24 comprimés à croquer (25 mg) et 1, 2, 4, 12, 24 comprimés à croquer (50 mg et 100 mg).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sildenafil AB 25 mg comprimés à croquer : BE446595

Sildenafil AB 50 mg comprimés à croquer : BE446604

Sildenafil AB 100 mg comprimés à croquer : BE446613

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14/01/2014

Date de dernier renouvellement : 20/11/2018

10. DATE DE MISE À JOUR / D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 08/2022.

Date d'approbation du texte : 08/2022.