

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Sildenafil Teva 25 mg comprimés à croquer  
Sildenafil Teva 50 mg comprimés à croquer  
Sildenafil Teva 100 mg comprimés à croquer

### **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé à croquer contient 25 mg de sildénafil (sous forme de citrate).

#### Excipients à effet notoire

Chaque comprimé à croquer contient 2,15 mg d'aspartam (E951) et 70,46 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé à croquer contient 50 mg de sildénafil (sous forme de citrate).

#### Excipients à effet notoire

Chaque comprimé à croquer contient 4,30 mg d'aspartam (E951) et 140,92 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé à croquer contient 100 mg de sildénafil (sous forme de citrate).

#### Excipients à effet notoire

Chaque comprimé à croquer contient 8,60 mg d'aspartam (E951) et 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, mesurant 7,3 mm de côté, biconvexe et portant la mention «25» imprimée sur une face.

50 mg: Blanc, triangulaire, mesurant 8,8 mm de côté, biconvexe et portant la mention «50» imprimée sur une face.

100 mg: Blanc, triangulaire, mesurant 11,8 mm de côté, biconvexe et portant la mention «100» imprimée sur une face.

### **4. DONNEES CLINIQUES**

#### **4.1 Indications thérapeutiques**

Sildenafil Teva est indiqué chez les hommes adultes atteints de troubles de la fonction érectile, en d'autres termes l'incapacité à obtenir ou à maintenir une érection pénienne suffisante pour une performance sexuelle satisfaisante.

L'efficacité de Sildenafil Teva exige la présence d'une stimulation sexuelle.

## **4.2 Posologie et mode d'administration**

### Posologie

#### *Utilisation chez l'adulte*

La dose recommandée s'élève à 50 mg, prise en fonction des besoins, environ une heure avant l'activité sexuelle.

Les comprimés doivent être croqués avant d'être avalés.

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'administration est d'un comprimé par jour. Si Sildenafil Teva est pris avec des aliments, son délai d'action peut être retardé par rapport à une prise à jeun (voir rubrique 5.2).

### Populations particulières

#### *Sujets âgés*

Aucun ajustement de la dose ne s'impose chez les patients âgés (âgés de  $\geq 65$  ans).

#### *Insuffisance rénale*

Les recommandations posologiques données sous le titre «Utilisation chez l'adulte» s'appliquent aux patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine = 30-80 mL/min).

Sachant que la clairance du sildénafil est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $<30$  mL/min), il faut envisager de limiter la dose à 25 mg. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose pourra être progressivement portée à 50 jusqu'à 100 mg, si nécessaire.

#### *Insuffisance hépatique*

Sachant que la clairance du sildénafil est réduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (p. ex. cirrhose), il faut envisager de limiter la dose à 25 mg. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose pourra être progressivement portée à 50 jusqu'à 100 mg, si nécessaire.

#### *Population pédiatrique*

Sildenafil Teva n'a pas d'indication chez les patients de moins de 18 ans.

#### *Utilisation chez les patients prenant d'autres médicaments:*

A l'exception du ritonavir dont l'association au sildénafil est déconseillée (voir rubrique 4.4), il faut envisager de commencer par une dose de 25 mg chez les patients traités concomitamment par des inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Afin de réduire au minimum le risque de survenue d'une hypotension orthostatique, les patients sous alphabloquants doivent être stabilisés avant d'instaurer la prise de sildénafil. De plus, il faut envisager d'instaurer le traitement à la dose de 25 mg (voir rubriques 4.4 et 4.5).

#### Mode d'administration

Voie orale.

### **4.3 Contre-indications**

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

Comme ses effets connus sur la voie monoxyde d'azote/guanosine monophosphate cyclique (GMPc) le laissent présager (voir rubrique 5.1), il s'est avéré que le sildénafil potentialise les effets hypotenseurs des dérivés nitrés. Dès lors, sa co-administration avec les donneurs d'oxyde nitrique (comme le nitrite d'amyle) ou tout autre dérivé nitré est contre-indiquée.

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

Les agents utilisés dans le traitement des troubles de la fonction érectile, y compris le sildénafil, ne doivent pas être utilisés chez les hommes auxquels l'activité sexuelle est déconseillée (p. ex. patients atteints d'affections cardiovasculaires sévères telles que l'angor instable ou l'insuffisance cardiaque sévère).

Sildenafil Teva est contre-indiqué chez les patients qui présentent une perte de vision unilatérale du fait d'une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), que cette perte soit liée ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la PDE5 (voir rubrique 4.4).

La sécurité du sildénafil n'a pas été étudiée dans les sous-groupes de patients suivants et son utilisation leur est dès lors contre-indiquée: insuffisance hépatique sévère, hypotension (tension artérielle < 90/50 mmHg), antécédent récent d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde et affections héréditaires dégénératives connues de la rétine comme la rétinite pigmentaire (une minorité de ces patients présentent des troubles génétiques des phosphodiesterase rétiniennes).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Une anamnèse et un examen physique s'imposent pour diagnostiquer les troubles de la fonction érectile et déterminer leurs causes sous-jacentes possibles avant d'envisager un traitement médicamenteux.

#### Facteurs de risque cardiovasculaire

Avant d'instaurer tout traitement des troubles de la fonction érectile, le médecin doit tenir compte de l'état cardiovasculaire du patient, car l'activité sexuelle est associée à un certain degré de risques cardiaques. Les propriétés vasodilatatrices du sildénafil entraînent une réduction légère et transitoire de la tension artérielle (voir rubrique 5.1). Avant de prescrire ce médicament, le médecin doit donc évaluer avec soin l'état des patients qui présentent certaines affections sous-jacentes, car ils pourraient être affectés par ces effets vasodilatateurs, en particulier lors de l'activité sexuelle. Les hommes qui présentent un obstacle à l'éjection du ventricule gauche (p. ex. sténose aortique, cardiomyopathie hypertrophique obstructive) ou le syndrome rare d'atrophie systémique multiple, se manifestant par une insuffisance grave du contrôle autonome de la tension artérielle, figurent parmi les personnes sensibles aux vasodilatateurs.

Sildenafil Teva potentialise l'effet hypotenseur des dérivés nitrés (voir rubrique 4.3).

La survenue d'évènements cardiovasculaires graves, y compris des cas d'infarctus du myocarde, d'angor instable, de mort subite cardiaque, d'arythmie ventriculaire, d'hémorragie cérébrovasculaire, d'accident ischémique transitoire, d'hypertension et d'hypotension a été signalée depuis la mise sur le marché en association temporelle avec l'utilisation de Sildenafil Teva.

La plupart des patients concernés, mais pas tous, présentaient toutefois des facteurs de risque cardiovasculaire. D'après les données disponibles, un grand nombre de ces évènements se sont produits pendant ou peu après un rapport sexuel, et quelques-uns peu après l'utilisation de Sildenafil Teva non suivie d'une activité sexuelle. Il est impossible de déterminer si ces évènements sont directement liés à ces facteurs ou à d'autres.

### Priapisme

Les agents utilisés dans le traitement des troubles de la fonction érectile, y compris le sildénafil, seront utilisés avec prudence chez les patients qui présentent une déformation anatomique du pénis (angulation, fibrose des corps caverneux ou maladie de La Peyronie) ou qui ont une maladie susceptible 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 depuis la commercialisation chez les patients recevant du sildénafil. 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 sécurité et l'efficacité de l'association de sildénafil avec d'autres inhibiteurs de la PDE5, d'autres traitements pour une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) contenant du sildénafil ou d'autres traitements des troubles de la fonction érectile n'ont pas été étudiées. Dès lors, l'utilisation de telles associations n'est pas recommandée.

### Effets sur la vision

Des anomalies visuelles ont été signalées spontanément en association avec 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 affection rare, ont été signalés spontanément et pendant une étude d'observation en association avec la prise de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5 (voir rubrique 4.8). Il convient donc de conseiller au patient d'arrêter de prendre Sildenafil Teva en cas d'apparition brutale d'un problème visuel et de consulter un médecin sans tarder (voir rubrique 4.3).

#### Utilisation concomitante de ritonavir

La co-administration de sildénafil et de ritonavir est déconseillée (voir rubrique 4.5).

#### Utilisation concomitante d'alpha-bloquants

La prudence s'impose quand le sildénafil est administré à des patients qui prennent des alphabloquants, car la co-administration de ces médicaments peut induire une hypotension symptomatique chez un petit nombre de sujets sensibles (voir rubrique 4.5). Ce phénomène est plus fréquent dans les 4 heures qui suivent la prise de sildénafil. Pour réduire au minimum le risque d'hypotension orthostatique, les patients sous alphabloquants doivent être stables sur le plan hémodynamique avant l'instauration du traitement par sildénafil, de préférence à la dose de 25 mg (voir rubrique 4.2). De plus, le médecin indiquera à son patient ce qu'il convient de faire s'il présente des symptômes d'hypotension orthostatique.

#### Effet sur le saignement

Les études *in vitro* sur des plaquettes humaines indiquent que le sildénafil potentialise l'effet antiagrégant du nitroprussiate de sodium. Il n'existe pas de données sur la sécurité du sildénafil chez les patients présentant des troubles hémorragiques ou un ulcère gastroduodéal évolutif. Dès lors, le sildénafil ne sera administré à ces patients qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfices-risques.

#### Femmes

Sildenafil Teva n'a pas d'indication chez la femme.

#### Excipients

##### *Aspartam*

L'aspartam est hydrolysé dans le tube gastro-digestif lorsqu'il est ingéré par voie orale. L'un des principaux produits de l'hydrolyse est la phénylalanine.

Peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU).

##### *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.

##### *Sodium*

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé à croquer, 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

###### *Etudes in vitro*

Le métabolisme du sildénafil implique principalement les isoformes 3A4 (voie principale) et 2C9 (voie secondaire) du cytochrome P450 (CYP). Dès lors, les inhibiteurs de ces isoenzymes peuvent réduire la clairance du sildénafil et les inducteurs de ces isoenzymes peuvent augmenter la clairance du sildénafil.

###### *Etudes in vivo*

L'analyse pharmacocinétique des données de population issues des essais cliniques a mis en évidence une réduction de la clairance du sildénafil lorsqu'il est administré avec des inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, érythromycine, cimétidine).

Bien qu'aucune élévation de l'incidence des effets indésirables n'ait été observée chez ces patients, le recours à cette association doit faire envisager d'instaurer le traitement à la dose de 25 mg.

La co-administration, à l'état d'équilibre, de sildénafil (dose unique de 100 mg) et de ritonavir, inhibiteur de la protéase du VIH et inhibiteur puissant du cytochrome P450 (500 mg deux fois par jour), augmentait de respectivement 300% (facteur 4) et 1.000% (facteur 11) la  $C_{max}$  et l'ASC du sildénafil. Après 24 heures, les concentrations plasmatiques de sildénafil s'élevaient encore à 200 ng/mL environ, contre à peu près 5 ng/mL quand le sildénafil était administré isolément. Ce phénomène concorde avec les effets marqués du ritonavir sur un grand nombre de substrats du cytochrome P450. Le sildénafil n'influencait pas la pharmacocinétique du ritonavir. Compte tenu de ces résultats pharmacocinétiques, la co-administration de ces deux substances est déconseillée (voir rubrique 4.4) et la dose maximale de sildénafil ne devra en aucun cas excéder 25 mg par période de 48 heures.

La co-administration, à l'état d'équilibre, de saquinavir, autre inhibiteur de la protéase du VIH et du CYP3A4 (1.200 mg trois fois par jour) et de sildénafil (dose unique de 100 mg) augmentait de respectivement 140% et 210% la  $C_{max}$  et l'ASC de cette dernière substance. Le sildénafil n'influence pas la pharmacocinétique du saquinavir (voir rubrique 4.2). On peut s'attendre à des effets encore plus marqués avec des inhibiteurs plus puissants du CYP3A4 comme le kétoconazole et l'itraconazole.

La co-administration, à l'état d'équilibre, de sildénafil (dose unique de 100 mg) et d'érythromycine, inhibiteur modéré du CYP3A4 (500 mg deux fois par jour pendant 5 jours), augmentait de 182% l'exposition systémique (ASC) au sildénafil. L'administration d'azithromycine (500 mg par jour pendant 3 jours) à des volontaires de sexe masculin en bonne santé n'a révélé aucun effet sur l'ASC, la  $C_{max}$ , le  $t_{max}$ , la constante de vitesse d'élimination ou la demi-vie du sildénafil ou de son

## Résumé des caractéristiques du produit

principal métabolite circulant. La cimétidine (800 mg), inhibiteur du cytochrome P450 et inhibiteur non spécifique du CYP3A4, augmentait de 56% les concentrations plasmatiques de sildénafil lorsqu'elle était associée à cette substance (50 mg) chez des volontaires sains.

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

Des doses uniques d'antiacides (hydroxyde de magnésium/hydroxyde d'aluminium) n'influençaient pas la biodisponibilité du sildénafil.

Bien que tous les médicaments n'aient pas fait l'objet d'études d'interactions spécifiques, les analyses pharmacocinétiques de population n'ont révélé aucune action de l'administration concomitante des substances suivantes sur la pharmacocinétique du sildénafil: inhibiteurs du CYP2C9 (p. ex. tolbutamide, warfarine, phénytoïne), inhibiteurs du CYP2D6 (p. ex. inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques), thiazides et diurétiques apparentés, diurétiques de l'anse et d'épargne potassique, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes calciques, antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques et inducteurs du métabolisme du CYP450 (p. ex. rifampicine, barbituriques). 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<sub>max</sub> 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 à la fois un activateur des canaux potassiques et un dérivé nitré. En tant que dérivé nitré, il est donc susceptible d'entraîner une interaction grave avec le sildénafil.

### Effets du sildénafil sur d'autres médicaments

#### *Etudes in vitro*

Le sildénafil est un faible inhibiteur des isoformes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 (IC<sub>50</sub> > 150 µM) du cytochrome P450. Les concentrations plasmatiques maximales de sildénafil étant de l'ordre de 1 µM après l'administration des doses recommandées, il est peu probable que Sildenafil Teva influence la clairance des substrats de ces isoenzymes.

On ne dispose pas de données sur l'interaction du sildénafil avec les inhibiteurs non spécifiques des phosphodiésterases comme la théophylline ou le dipyridamole.

#### *Etudes in vivo*

Comme ses effets connus sur la voie monoxyde d'azote/GMPc le laissaient présager (voir rubrique 5.1), il s'est avéré que le sildénafil potentialise les effets hypotenseurs des dérivés nitrés. Dès lors,

sa co-administration avec les donneurs d'oxyde nitrique ou tout autre dérivé nitré est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Riociguat : Les études précliniques ont montré une majoration de l'effet hypotenseur systémique lorsque les inhibiteurs des PDE5 étaient associés avec le riociguat. Dans les études cliniques, il a été démontré que le riociguat augmentait les effets hypotenseurs des inhibiteurs des 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 des PDE5, tels que le sildénafil, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante de sildénafil à des patients sous alphabloquants peut entraîner une hypotension symptomatique chez un petit nombre de sujets sensibles. Ce phénomène est plus fréquent dans les 4 heures qui suivent la prise de sildénafil (voir rubriques 4.2 et 4.4). Trois études d'interactions spécifiques ont porté sur l'administration concomitante de doxazosine (4 mg et 8 mg), alphabloquant, et de sildénafil (25 mg, 50 mg ou 100 mg) à des patients qui présentaient une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) stabilisée sous doxazosine. Ces études ont permis d'observer une réduction additionnelle moyenne de la tension artérielle en décubitus de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg et 8/4 mmHg, et une réduction additionnelle moyenne de la tension artérielle en position debout de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg et 4/5 mmHg, respectivement, dans ces populations. L'administration simultanée de sildénafil et de doxazosine à ces patients stabilisés par doxazosine a peu fréquemment entraîné des symptômes d'hypotension orthostatique. Ceux-ci comprenaient des étourdissements et une sensation d'ébriété, mais pas de syncope.

Aucune interaction significative n'a été mise en évidence quand le sildénafil (50 mg) était associé au tolbutamide (250 mg) ou à la warfarine (40 mg), deux substances métabolisées par le CYP2C9.

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

Le sildénafil (50 mg) ne renforçait pas non plus les effets hypotenseurs de l'alcool chez des volontaires en bonne santé présentant une alcoolémie maximale moyenne de 80 mg/dl.

Par rapport au placebo, aucune différence dans le profil de tolérance n'était observée chez les patients prenant du sildénafil en association avec l'une des classes d'antihypertenseurs suivantes: diurétiques, bêtabloquants, IECA, antagonistes de l'angiotensine II, médicaments antihypertenseurs (vasodilatateurs et d'action centrale), agents antiadrénergiques, inhibiteurs calciques et alphabloquants. Une étude spécifique d'interactions portant sur l'administration concomitante de sildénafil (100 mg) et d'amlodipine à des patients hypertendus a révélé une réduction supplémentaire de la tension artérielle systolique en décubitus de 8 mmHg. La réduction supplémentaire correspondante de la tension artérielle diastolique en décubitus était de 7 mmHg. Ces réductions supplémentaires de la tension artérielle étaient d'une ampleur comparable à celles observées quand le sildénafil était administré isolément à des volontaires sains (voir rubrique 5.1).

À l'état d'équilibre, l'ajout d'une dose unique de sildénafil au traitement par sacubitril/valsartan chez des patients hypertendus a été associé à une baisse de la pression artérielle significativement plus



importante que celle observée lors de l'administration de sacubitril/valsartan seul. Par conséquent, une prudence particulière s'impose en cas d'administration de sildénafil chez des patients traités par sacubitril/valsartan.

Le sildénafil (100 mg) n'influçait pas la pharmacocinétique à l'état d'équilibre des inhibiteurs de la protéase du VIH saquinavir et ritonavir, deux 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).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Sildenafil Teva n'a pas d'indication chez la femme.

##### Grossesse et allaitement

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

L'administration orale de sildénafil n'a pas révélé d'effets indésirables significatifs sur la reproduction dans les études menées chez le rat et le lapin.

##### Fertilité

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**

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de ce médicament sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Puisque des cas d'étourdissements et de troubles de la vision ont été signalés lors des essais cliniques consacrés au sildénafil, les patients doivent connaître la façon dont ils réagissent à Sildenafil Teva avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité de Sildenafil Teva repose sur les données relatives à 9570 patients dans le cadre de 74 études cliniques en double aveugle contrôlées par placebo. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés lors des études cliniques chez les patients traités au sildénafil étaient les céphalées, les bouffées vasomotrices, la dyspepsie, la congestion nasale, les étourdissements, nausées, bouffées de chaleur, perturbation visuelle, cyanopsie et vision trouble.

Les effets indésirables du traitement rapportés depuis la mise sur le marché couvrent une période estimée à plus de 10 ans. La fréquence de ces effets ne peut être déterminée de façon fiable, car ils ne sont pas tous rapportés au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ni inclus dans la base de données sur la tolérance.

Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous énumère tous les effets indésirables médicalement significatifs signalés lors des essais cliniques à une incidence supérieure à celle observée sous placebo, par classe de systèmes d'organes et par fréquence: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1.000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10.000$  à  $< 1/1.000$ ).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1 : Effets indésirables médicalement significatifs signalés lors des essais cliniques avec des comprimés de sildénafil à une incidence supérieure à celle observée sous placebo au cours des essais cliniques contrôlés et effets indésirables médicalement significatifs au cours de la surveillance après commercialisation.**

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ( $\geq 1/10$ )	Fréquent ( $\geq 1/100$ et $< 1/10$ )	Peu fréquent ( $\geq 1/1.000$ et $< 1/100$ )	Rare ( $\geq 1/10.000$ et $< 1/1.000$ )
<b>Infections et Infestations</b>			Rhinite	
<b>Affections du système immunitaire</b>			Hypersensibilité	
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalée	Etourdissement	Somnolence, hypoesthésie	Accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, convulsions*, récurrence de convulsions*, syncope
<b>Affections oculaires</b>		Dénaturation des couleurs**, troubles visuels, vision trouble	Troubles lacrymaux***, douleur oculaire, photophobie, photopsie, hyperémie oculaire, intensification de	Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN)*, occlusion vasculaire

## Résumé des caractéristiques du produit

			la luminosité, conjonctivite	rétinienne*, hémorragie rétinienne, rétinopathie d'origine artériosclérotique, trouble rétinien, glaucome, amputations 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, œdème palpébral, décoloration sclérale
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>			Vertige, acouphène	Surdité
<b>Affections cardiaques</b>			Tachycardie, palpitations	Mort subite d'origine cardiaque*, Infarctus du myocarde, arythmie ventriculaire*, fibrillation auriculaire, angor instable

## Résumé des caractéristiques du produit

<b>Affections vasculaires</b>		Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur	Hypertension, hypotension	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Congestion nasale	Epistaxis, congestion sinusale	Sensation de constriction du pharynx, oedème nasal, sécheresse nasale
<b>Affections gastro-intestinales</b>		Nausées, dyspepsie	Maladie de reflux gastro-œsophagien, vomissements, nausées, douleur abdominale haute, sécheresse buccale	Hypoesthésie orale
<b>Affection de la peau et du tissu sous-cutané</b>			Eruption	Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)*, syndrome de Lyell (SL)*
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>			Myalgie, douleurs des extrémités	
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			Hématurie	
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>				Hémorragie du pénis, priapisme*, hématospermie, prolongation de l'érection
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>			Douleur thoracique, fatigue, sensation de chaleur	Irritabilité
<b>Investigations</b>			Accélération de la fréquence	

			cardiaque	
--	--	--	-----------	--

\* 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 en Belgique via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou - Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

### **4.9 Surdosage**

Lors d'études portant sur l'administration de doses uniques de sildénafil allant jusqu'à 800 mg à des volontaires, les effets indésirables se sont avérés similaires à ceux observés aux doses plus faibles, mais leur fréquence et leur intensité augmentaient. L'administration de doses de 200 mg ne renforçait pas l'efficacité mais augmentait l'incidence des effets indésirables (céphalée, bouffées vasomotrices, étourdissement, dyspepsie, congestion nasale, troubles de la vision).

En cas de surdosage, les mesures de soutien classiques seront mises en place selon les besoins. La dialyse ne devrait pas accélérer la clairance, car le sildénafil est fortement lié aux protéines plasmatiques et n'est pas éliminé dans l'urine.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: urologiques ; médicaments utilisés dans les troubles de la fonction érectile, Code ATC: G04B E03

#### Mécanisme d'action

Le sildénafil est un traitement oral des troubles de la fonction érectile. Dans des conditions naturelles, c.-à-d. en présence d'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 les corps caverneux lors d'une stimulation sexuelle. Ce monoxyde d'azote active l'enzyme guanylate cyclase et entraîne ainsi une élévation des concentrations de guanosine monophosphate cyclique (GMPc), ce qui induit un relâchement des muscles lisses des corps caverneux et favorise l'afflux sanguin.

Le sildénafil est un inhibiteur puissant et sélectif de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5), spécifique de la GMPc, au niveau des corps caverneux, où cette PDE5 est responsable de la dégradation de la GMPc. Le sildénafil a un site d'action périphérique sur les érections. Il n'exerce pas d'effet relaxant direct sur le tissu du corps caverneux humain isolé, mais accentue fortement l'effet relaxant du NO sur ce même tissu. Quand la voie NO/GMPc est activée, comme c'est le cas en présence d'une stimulation sexuelle, l'inhibition de la PDE5 par le sildénafil augmente la concentration de GMPc dans les corps caverneux. Une stimulation sexuelle est donc indispensable pour que le sildénafil produise les effets pharmacologiques escomptés.

### Effets pharmacodynamiques

Les études *in vitro* ont montré que le sildénafil agit sélectivement sur la PDE5, qui est impliquée dans le processus érectile. Son effet sur la PDE5 est plus puissant que sur les autres phosphodiesterases connues. Cette sélectivité est 10 fois plus importante que celle qu'il montre vis-à-vis de la PDE6 impliquée dans le processus de phototransduction de la rétine. A la dose maximale recommandée, elle est en outre 80 fois plus importante que celle qu'il affiche vis-à-vis de la PDE1, et plus de 700 fois supérieure à celle qu'il exerce sur les PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 et 11. Plus particulièrement, le sildénafil présente une sélectivité plus de 4.000 fois plus importante pour la PDE5 que pour la PDE3, l'isoforme de la phosphodiesterase spécifique de l'AMPc impliquée dans la maîtrise de la contractilité cardiaque.

### Efficacité et sécurité clinique

Deux études cliniques sur le sildénafil ont été spécifiquement conçues pour évaluer la fenêtre d'action du sildénafil sur la production d'une érection en réponse à une stimulation sexuelle. Dans une étude utilisant la pléthysmographie pénienne (RigiScan) chez des patients à jeun sous sildénafil, le délai médian d'induction d'une érection atteignant une rigidité de 60 % (suffisante pour un rapport sexuel) était de 25 minutes (fourchette de 12 à 37 minutes). Par ailleurs, une autre étude, utilisant également RigiScan, a montré que le sildénafil permettait encore d'obtenir une érection en réponse à une stimulation sexuelle 4 à 5 heures après son administration.

Le sildénafil entraîne une baisse légère et transitoire de la tension artérielle, sans répercussions cliniques dans la majorité des cas. La réduction maximale moyenne de la tension artérielle systolique en décubitus après l'administration orale de 100 mg de sildénafil était de 8,4 mmHg. La modification correspondante de la tension artérielle diastolique en décubitus s'élevait à 5,5 mmHg. Ces baisses de la tension artérielle s'expliquent par les effets vasodilatateurs du sildénafil et sont probablement liées à l'augmentation des concentrations de GMPc dans les muscles vasculaires lisses.

L'administration de doses orales uniques de sildénafil allant jusqu'à 100 mg à des volontaires sains n'a produit aucun effet cliniquement significatif sur l'ECG.

Dans une étude consacrée à l'effet hémodynamique d'une administration orale unique de 100 mg de sildénafil à 14 patients présentant une maladie coronarienne sévère (sténose > 70% d'au moins une artère coronaire), les pressions artérielles systolique et diastolique moyennes au repos diminuaient respectivement de 7 et 6% par rapport à la valeur de départ. La tension artérielle systolique pulmonaire moyenne baissait, pour sa part, de 9%. L'étude n'a toutefois mis en

évidence aucun effet du sildénafil sur le débit cardiaque, ni sur le débit sanguin dans les artères sténosées.

Aucune différence cliniquement significative entre le sildénafil et le placebo n'a été mise en évidence sur le délai d'apparition d'une crise d'angor limitant les performances au cours d'une épreuve d'effort, dans une étude conduite en double aveugle et contre placebo chez 144 patients présentant à la fois des troubles de l'érection et un angor chronique stable et prenant de manière régulière un médicament antiangoreux (hors dérivés nitrés).

Des différences légères et transitoires dans la distinction des couleurs (bleu/vert) ont été détectées chez certains sujets à l'aide du test Farnsworth-Munsell 100 Hue, une heure après l'administration d'une dose de 100 mg, mais n'étaient plus détectables 2 heures après l'administration. Cette modification de la distinction des couleurs s'expliquerait par l'inhibition de la PDE6, qui est impliquée dans la cascade de phototransduction de la rétine. Le sildénafil n'a pas d'effets sur l'acuité visuelle ni sur la sensibilité aux contrastes. Dans une étude contrôlée par placebo menée chez un petit nombre de patients présentant une forme documentée de DMLA précoce (n=9), le sildénafil (dose unique de 100 mg) n'entraînait aucune modification significative des tests visuels (acuité visuelle, test d'Amsler, distinction des couleurs par simulation des feux de circulation, périmètre de Humphrey et photostress).

L'administration de doses orales uniques de 100 mg de sildénafil à des volontaires sains n'a pas influé sur la motilité et la morphologie des spermatozoïdes (voir rubrique 4.6).

#### *Autres informations relatives aux essais cliniques*

Dans les essais cliniques, le sildénafil a été administré à plus de 8.000 patients âgés de 19 à 87 ans. Les groupes de patients ci-dessous étaient représentés : patients âgés (19,9%), patients atteints d'hypertension (30,9%), de diabète sucré (20,3%), d'une maladie cardiaque ischémique (5,8%), d'hyperlipidémie (19,8%), d'une lésion de la moelle épinière (0,6%) ou de dépression (5,2%), patients ayant subi une résection transurétrale de la prostate (3,7%) ou une prostatectomie radicale (3,3%). En revanche, les groupes ci-dessous étaient mal représentés ou exclus des essais cliniques: patients ayant subi une opération pelvienne ou une radiothérapie, patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, patients présentant certaines affections cardiovasculaires (voir rubrique 4.3).

Dans les études à dose fixe, la proportion de 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 ayant reçu un placebo. Dans les essais cliniques contrôlés, le taux d'abandon à cause du sildénafil était faible et similaire à celui du placebo.

Dans l'ensemble des essais, la proportion de patients signalant une amélioration sous sildénafil dans les groupes suivants est indiquée entre parenthèses: troubles érectiles psychogènes (84%), troubles érectiles mixtes (77%), troubles érectiles organiques (68%), patients âgés (67%), diabète sucré (59%), maladie cardiaque ischémique (69%), hypertension (68%), RTUP (61%), prostatectomie radicale (43%), lésion de la moelle épinière (83%), dépression (75%). La sécurité 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 sildénafil dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement des troubles de l'érection. Pour avoir des informations sur l'utilisation dans la population pédiatrique, voir la rubrique 4.2.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Le sildénafil est absorbé rapidement. Les concentrations plasmatiques maximales s'observent dans les 30 à 120 minutes (médiane 60 minutes) qui suivent l'administration orale à jeun. La biodisponibilité orale absolue est de 41% en moyenne (fourchette de 25 à 63 %). Après l'administration orale de sildénafil, l'ASC et la  $C_{max}$  augmentent proportionnellement à la dose dans l'éventail des doses recommandées (25-100 mg).

La prise de sildénafil avec des aliments entraîne un ralentissement de la vitesse d'absorption, caractérisée par un retard moyen de 60 minutes du  $t_{max}$  et une réduction moyenne de 29% de la  $C_{max}$ .

### Distribution

Le volume de distribution ( $V_d$ ) moyen du sildénafil est de 105 l à l'état d'équilibre, ce qui indique une distribution dans les tissus. Après l'administration d'une dose orale unique de 100 mg, la concentration plasmatique totale maximale moyenne avoisine les 440 ng/mL (CV 40%). Le sildénafil (et son principal métabolite circulant N-déméthylé) se lie à 96% aux protéines plasmatiques; dès lors, la concentration plasmatique maximale moyenne de sa fraction libre est de 18 ng/mL (38 nM). La liaison aux protéines est indépendante des concentrations totales de médicament.

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

### Biotransformation

Le sildénafil est essentiellement éliminé par les isoenzymes microsomales hépatiques CYP3A4 (voie principale) et CYP2C9 (voie secondaire). Le principal métabolite circulant est le produit de la N-déméthylation du sildénafil.

Ce métabolite présente un profil de sélectivité similaire à celui du sildénafil vis-à-vis des phosphodiésterases; *in vitro*, son action sur la PDE5 s'élève approximativement à 50% de celle de la substance mère. Les concentrations plasmatiques de ce métabolite atteignent environ 40% de celles du sildénafil. Le métabolite N-déméthylé est ensuite lui-même métabolisé, avec une demi-vie terminale de 4 h environ.

### Elimination



La clairance corporelle totale du sildénafil s'élève à 41 l/h, d'où une demi-vie terminale de 3 à 5 h. Après une administration par voie orale ou intraveineuse, le sildénafil est excrété sous formes de métabolites, principalement dans les selles (environ 80 % de la dose orale administrée) et, dans une moindre mesure, dans l'urine (environ 13 % de la dose orale administrée).

#### Pharmacocinétique dans certains groupes particuliers de patients

##### *Patients âgés*

Des volontaires âgés (65 ans et plus) en bonne santé présentaient une réduction de la clairance du sildénafil se traduisant par une augmentation d'environ 90% des concentrations plasmatiques de la substance mère et du métabolite actif N-déméthylé par rapport à des volontaires jeunes en bonne santé (18-45 ans). La liaison aux protéines plasmatiques évoluant selon l'âge, on observait une augmentation correspondante des concentrations plasmatiques de sildénafil libre d'environ 40%.

##### *Insuffisance rénale*

Chez des volontaires présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine = 30-80 mL/min), la pharmacocinétique du sildénafil n'était pas modifiée après l'administration d'une dose orale unique de 50 mg. L'ASC moyenne et la  $C_{max}$  du métabolite N-déméthylé augmentaient jusqu'à 126 et jusqu'à 73% respectivement, par rapport à des volontaires sans insuffisance rénale appariés en fonction de l'âge. Toutefois, du fait de la grande variabilité interindividuelle, ces différences n'étaient pas statistiquement significatives. Chez des volontaires atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), la clairance du sildénafil était réduite; il en résultait une augmentation moyenne de l'ASC et de la  $C_{max}$  de 100 et 88%, respectivement, par rapport à des volontaires sans insuffisance rénale appariés en fonction de l'âge. De plus, la valeur de l'ASC et de la  $C_{max}$  du métabolite N-déméthylé augmentait significativement, de 200 % et 79 %, respectivement.

##### *Insuffisance hépatique*

Des volontaires atteints de cirrhose légère à modérée (Child-Pugh A et B) présentaient une réduction de la clairance du sildénafil; il en résultait une augmentation de l'ASC (84%) et de la  $C_{max}$  (47%) par rapport à des volontaires sans insuffisance hépatique appariés en fonction de l'âge. La pharmacocinétique du sildénafil n'a pas été étudiée 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Polacriline-potassium

Silice colloïdale anhydre  
Lactose monohydraté  
Povidone K 30  
Aspartam (E951)  
Croscarmellose sodique  
Arôme de menthe  
Stéarate de magnésium  
Hydroxyde de potassium (pour l'ajustement du pH) ou  
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

30 mois

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.  
Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes en PVC/PCTFE transparent - aluminium.  
Présentations de:  
25 mg: 2, 4, 8, 12 comprimés à croquer  
50 mg: 2, 4, 8, 12, 24, 32, 36, 48 comprimés à croquer  
100 mg: 2, 4, 8, 12, 24, 28 comprimés à croquer

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

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

Teva Pharma Belgium S.A.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

25 mg: BE426377  
50 mg: BE426386  
100 mg: BE426395

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 28/08/2012  
Date de dernier renouvellement: 16/03/2017

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

08/2022  
Date d'approbation: 08/2022