

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sildenafil Viatris 25 mg comprimés pelliculés
Sildenafil Viatris 50 mg comprimés pelliculés
Sildenafil Viatris 100 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 25 mg de sildénafil sous forme de citrate de sildénafil
Chaque comprimé contient 50 mg de sildénafil sous forme de citrate de sildénafil
Chaque comprimé contient 100 mg de sildénafil sous forme de citrate de sildénafil

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés de couleur bleue, ronds, biconvexes, gravés « M » sur une face et « SL » au-dessus de « 25 » sur l'autre.

Comprimés pelliculés de couleur bleue, ronds, biconvexes, gravés « M » sur une face et « SL » au-dessus de « 50 » sur l'autre.

Comprimés pelliculés de couleur bleue, ronds, biconvexes, gravés « M » sur une face et « SL » au-dessus de « 100 » sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Sildenafil Viatris est indiqué chez l'adulte pour le traitement des hommes 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 Viatris soit efficace.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Utilisation chez l'adulte

La dose recommandée est de 50 mg, à prendre selon les besoins, environ 1 heure avant toute activité sexuelle. En fonction de l'efficacité et de la tolérabilité, 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.

Populations particulières

Patients âgés

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 » peuvent s'appliquer 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 grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'utilisation d'une dose de 25 mg doit être envisagée. Selon l'efficacité et la tolérabilité, la dose peut être progressivement portée à 50, voire à 100 mg si nécessaire.

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

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

Patients prenant d'autres médicaments

A l'exception du ritonavir pour lequel l'association n'est pas conseillée (voir rubrique 4.4), l'utilisation d'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 chez les patients qui reçoivent un traitement alpha-bloquant, les patients doivent être stabilisés sous traitement alpha-bloquant 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.

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

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 du monoxyde d'azote/guanosine monophosphate cyclique (GMPc) (voir rubrique 5.1), il a été mis en évidence une potentialisation des effets hypotenseurs de 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 la PDE5, y compris le sildénafil, et de stimulateurs de la guanylate cyclase, comme le riociguat, est contre-indiquée, car elle pourrait induire une 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 chez qui l'activité sexuelle est déconseillée (par exemple des patients avec des troubles cardio-vasculaires comme un angor instable ou une insuffisance cardiaque grave).

Sildenafil Viatris est contre-indiqué chez les patients présentant une cécité monoculaire secondaire à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NAION), que cet événement ait été associé ou non en rapport à une exposition antérieure à un inhibiteur de la PDE5 (voir rubrique 4.4).

La tolérance du sildénafil n'a pas été évaluée dans les sous-groupes de patients suivants et son utilisation est donc contre-indiquée: insuffisance hépatique grave, hypotension (pression artérielle < 90/50 mm Hg), 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 phosphodiesterases rétiniennes).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

On pratiquera une anamnèse et un examen physique 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 cardio-vasculaire

Avant d'instaurer un traitement des troubles de l'érection, les médecins doivent examiner la fonction cardio-vasculaire 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 ventriculaire gauche (par exemple sténose aortique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique) ou encore le syndrome rare d'atrophie systématique multiple, lequel se manifeste par une insuffisance grave du contrôle autonome de la pression artérielle.

Sildenafil Viatris potentialise les effets hypotenseurs des dérivés nitrés (voir rubrique 4.3).

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

La plupart de ces patients, mais pas tous, présentaient des facteurs de risque cardio-vasculaire 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 utilisation de sildénafil 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 fibrose des corps caverneux ou maladie de La Peyronie) ou chez les patients présentant des pathologies susceptibles de prédisposer au priapisme (comme une drépanocytose, un myélome multiple ou leucémie).

Des cas d'érection prolongée et de priapisme ont été signalés avec le sildénafil dans le cadre de son utilisation après la mise sur le marché. Si une érection perdure plus de 4 heures, le patient doit s'adresser immédiatement à un médecin. S'il n'est pas traité immédiatement, le priapisme peut entraîner des lésions au niveau du tissu pénien et une impuissance sexuelle permanente.

Utilisation concomitante d'autres inhibiteurs de la PDE5 et d'autres traitements des troubles érectiles

La tolérance et l'efficacité de l'association du sildénafil à d'autres inhibiteurs de la PDE5, à d'autres traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) contenant du sildénafil ou à 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 une étude observationnelle concernant 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, ils doivent arrêter la prise de Sildenafil Viatris 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 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 les hémorragies

Les études sur les plaquettes sanguines humaines montrent que le sildénafil potentialise l'effet antiagrégant plaquettaire 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 gastroduodéal évolutif. Le sildénafil ne doit donc être administré chez ces patients qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque.

Femmes

Sildenafil Viatris n'est pas indiqué chez la femme.

Excipient à effet notoire

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

Etudes in vitro

Le sildénafil est principalement métabolisé par les isoenzymes 3A4 (voie principale) et 2C9 (voie secondaire) du cytochrome P450 (CYP). Les inhibiteurs de ces isoenzymes peuvent

diminuer la clairance du sildénafile, tandis que les inducteurs de ces isoenzymes peuvent augmenter la clairance du sildénafile.

Etudes in vivo

L'analyse pharmacocinétique de population des données issues des essais cliniques a montré une diminution de la clairance du sildénafile 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 sildénafile et d'inhibiteurs du CYP3A4, une posologie initiale de 25 mg doit être envisagée.

L'administration concomitante de 100 mg de sildénafile en prise unique et de l'antiprotéase ritonavir, un inhibiteur très puissant du cytochrome P450, à l'état d'équilibre (500 mg deux fois par jour), a entraîné une augmentation de 300 % (4 fois) de la C_{max} du sildénafile et de 1000 % (11 fois) de l'aire sous la courbe (ASC) du sildénafile. Après 24 heures, les concentrations plasmatiques du sildénafile étaient toujours de 200 ng/ml environ, alors qu'elles étaient d'environ 5 ng/ml lorsque le sildénafile était administré seul. Ceci est en accord avec les effets marqués du ritonavir sur un grand nombre de substrats du cytochrome P450. Le sildénafile n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du ritonavir. Au regard de ces résultats pharmacocinétiques, l'administration concomitante de sildénafile et de ritonavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4), et en aucun cas la dose maximale de sildénafile ne doit dépasser 25 mg sur 48 heures.

L'administration concomitante de 100 mg de sildénafile 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 sildénafile et une augmentation de 210 % de son ASC. Le sildénafile n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du saquinavir (voir rubrique 4.2). On peut s'attendre à voir des effets plus marqués avec les inhibiteurs plus puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'itraconazole.

On a observé une augmentation de 182% de l'exposition systémique au sildénafile (ASC) lors de l'administration d'une dose unique de 100 mg de sildénafile conjointement 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, il n'y avait aucun effet de l'azithromycine (500 mg par jour pendant 3 jours) sur l'ASC, sur la C_{max} , sur le t_{max} , sur la constante de vitesse d'élimination ou sur la demi-vie du sildénafile ou de son principal métabolite circulant. Chez les volontaires sains, la co-administration de sildénafile (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 sildénafile.

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 sildénafile.

Les antiacides (hydroxyde de magnésium / hydroxyde d'aluminium) en doses uniques n'ont pas d'effet sur la biodisponibilité du sildénafile.

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 l'administration concomitante de substances du groupe des inhibiteurs du CYP2C9 (telles que le tolbutamide, la warfarine, la phénytoïne), ou des inhibiteurs 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 CYP450 (tels que la rifampicine et les barbituriques) était sans effet sur les propriétés pharmacocinétiques du sildénafil. Dans une étude portant sur des volontaires sains de sexe masculin, l'administration concomitante de bosentan, un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (inducteur [modéré] du CYP3A4, inducteur du CYP2C9 et inducteur potentiel 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 fait augmenter l'AUC et la C_{max} du sildénafil de 62,6 % et 55,4 %, respectivement. Dès lors, on s'attend à ce que l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4, comme la rifampicine, provoque de plus grandes diminutions des concentrations plasmatiques de sildénafil.

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

Effets du sildénafil sur d'autres médicaments

Etudes in vitro

Le sildénafil est un faible inhibiteur des isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 ($CI_{50} > 150 \mu M$) du cytochrome P450. La concentration plasmatique maximale du sildénafil étant d'environ $1 \mu M$ après administration aux doses recommandées, il est peu probable que Sildenafil Viartis affecte la clairance des substrats de ces isoenzymes.

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

Etudes in vivo

Compte tenu de la connaissance de son mode d'action au niveau de la voie du 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 des dérivés nitrés, sous quelque forme que ce soit, est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Riociguat : Les études précliniques ont mis au jour un effet hypotenseur additif sur la pression artérielle systémique lors de l'association d'inhibiteurs de la PDE5 et de riociguat. Dans les études cliniques, il a été montré que le riociguat potentialise les effets hypotenseurs des inhibiteurs de la PDE5. Il n'y a eu aucun signe d'effet clinique bénéfique de l'association dans la population étudiée. L'utilisation concomitante de riociguat et d'inhibiteurs de la PDE5, y compris le sildénafil, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'ajout d'une dose unique de sildénafil au sacubitril/valsartan à l'état d'équilibre chez les patients hypertendus a été associé à une réduction de la pression artérielle significativement plus importante que l'administration du sacubitril/valsartan seul. Par conséquent, la prudence est de mise lorsque le sildénafil est instauré chez des patients traités par sacubitril/valsartan.

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 lors de l'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 avec l'une des classes d'antihypertenseurs suivantes: diurétiques, bêta-bloquants, IEC, inhibiteurs de l'angiotensine II, des médicaments antihypertenseurs (vasodilatateur et d'action centrale), antagonistes adrénergiques, inhibiteurs calciques et alphabloquants. 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 en décubitus de 8 mmHg. La diminution supplémentaire de la pression artérielle diastolique correspondante était de 7 mmHg en décubitus. 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 des volontaires sains de sexe masculin, le sildénafil à l'état d'équilibre (80 mg trois fois par jour) a induit une augmentation de 49,8 % de l'AUC du bosentan et une augmentation de 42 % de la C_{max} du bosentan (125 mg deux fois par jour).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Sildenafil Viatris n'est pas indiqué chez la femme.

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez la femme enceinte ou allaitante.

Lors des 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 le volontaire sain (voir rubrique 5.1).

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

Le sildénafil Viatris peut avoir 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 Viatris avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité du sildénafil est basé sur 9 570 patients inclus dans 74 études cliniques en double aveugle contrôlées versus placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques parmi les patients traités par sildénafil ont été des céphalées, rougeurs, dyspepsie, congestion nasale, sensations vertigineuses, nausées, bouffées de chaleur, troubles visuels, cyanopsie et vue trouble.

Les effets indésirables rapportés post-commercialisation concernent une période estimée de 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 des effets indésirables sous forme de tableau

Dans le tableau ci-dessous, tous les effets indésirables cliniquement importants, apparus au cours des essais cliniques à une incidence supérieure à celle d'un placebo, sont listés par classes 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 fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de décroissant de gravité.

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

Classes de systèmes d'organes MedDRA	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 $< 1/1\ 000$)
Infections et infestations			Rhinite	
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité	
Affections du système nerveux	Céphalées	Sensations vertigineuses	Somnolence, hypoesthésie	Accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, crise d'épilepsie*, récurrence de crise d'épilepsie*, syncope

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)
				Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN)*, occlusion vasculaire rétinienne*, hémorragie rétinienne, rétinopathie artérioscléreuse, trouble rétinien, glaucome, altération du champ visuel, diplopie, réduction de l'acuité visuelle, myopie, asthénopie, corps flottants du vitré, trouble irien, mydriase, halo visuel, œdème oculaire, gonflement oculaire, trouble oculaire, hyperhémie conjonctivale, irritation oculaire, sensation anormale dans l'œil, œdème palpébral, décoloration sclérale
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige, acouphènes	Surdité*
Affections cardiaques			Tachycardie, palpitations	Mort subite d'origine cardiaque*, infarctus du myocarde, arythmie ventriculaire*, fibrillation auriculaire, angor instable
Affections vasculaires		Rougeur, bouffées de chaleur	Hypertension, hypotension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Congestion nasale	Épistaxis, congestion des sinus	Sensation de gorge serrée, œdème nasal, sécheresse nasale
Affections gastro-intestinales		Nausées, dyspepsie	Reflux gastro-œsophagien, vomissements, douleurs abdominales hautes, bouche sèche	Hypoesthésie orale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Éruption	Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)*, nécro-épidermolyse bulleuse aiguë (NEBA)*
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Myalgie, douleur dans les extrémités	
Affections du rein et des voies urinaires			Hématurie	

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)
Affections des organes de reproduction et du sein				Hémorragie pénienne, priapisme*, hématospermie, érection renforcée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Douleur thoracique, fatigue, sensation de chaleur	Irritabilité
Investigations			Augmentation de la fréquence cardiaque	

*Signalé uniquement durant la surveillance post-commercialisation

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

***Troubles lacrymaux : sécheresse oculaire, trouble lacrymal et lacrymation accrue

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

1000 BRUXELLES

Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou

Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

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 gravité étaient accrues. Des doses de 200 mg n'apportent pas une efficacité supérieure, mais l'incidence des effets indésirables (céphalées, rougeurs de la face, sensations vertigineuses, dyspepsie, congestion nasale, troubles de la vision) était augmentée.

Prise en charge

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments 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. Le monoxyde 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 de 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. Il 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 dix 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 4000 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 clinique

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 : 12-37 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 la prise.

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 chez 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 grave (sténose > 70 % d'au moins une artère 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 des artères coronaires sténosées n'ont été mis en évidence.

Une étude en double aveugle et contrôlée par placebo a évalué, dans le cadre d'une épreuve d'effort, 144 patients souffrant de dysfonction érectile et d'angor chronique stable recevant régulièrement des anti-angoreux (à l'exception des dérivés nitrés). Les résultats ont démontré l'absence de différence cliniquement significative entre le sildénafil et le placebo pour ce qui concerne le délai de survenue de la douleur angineuse limitante.

Des différences légères et passagères dans la différenciation des couleurs (bleu et vert) ont été détectées chez certains sujets en utilisant le test de Farnsworth-Munsell 100 évaluant la distinction des nuances une heure après l'administration d'une dose de 100 mg, deux heures après la l'administration, plus aucun effet n'était remarqué. Le mécanisme avancé de cette modification de la distinction des couleurs est lié à l'inhibition de la PDE6 laquelle joue un rôle dans la cascade de la 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 significative 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 mobilité 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 grave et patients présentant certaines affections cardiovasculaires (voir rubrique 4.3).

Dans les études à dose fixe, la proportion de patients sous sildénafil 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), 75% (dépression). La tolérance et l'efficacité du sildénafil se maintiennent dans les études à long terme.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats d'études impliquant le sildénafil dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de la dysfonction érectile. Voir rubrique 4.2 pour en savoir plus sur l'utilisation dans la population 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 absolue est de 41% en moyenne (intervalle: 25-63 %). 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 (Vd) moyen à l'état d'équilibre du sildénafil 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 sildénafil est approximativement de 440 ng/ml (CV 40 %). Puisque le sildénafil (et son principal métabolite circulant, le N-déméthylé) est lié à 96% aux protéines plasmatiques, la concentration plasmatique libre maximale moyenne de sildénafil est de 18 ng/ml (38 nM). La liaison aux protéines est indépendante des concentrations médicamenteuses totales.

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

Biotransformation

Le sildénafil est principalement éliminé par les isoenzymes microsomiales hépatiques CYP3A4 (voie principale) et CYP2C9 (voie secondaire). Le principal métabolite circulant est produit par N-déméthylation du sildénafil. Le profil de sélectivité de ce métabolite envers les phosphodiésterases est similaire à celui du sildénafil ; *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 sildénafil. Ce métabolite N-desméthylé est ensuite lui-même métabolisé, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 4 h.

Élimination

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

Pharmacocinétique de groupes de patients particuliers

Sujets âgés

Chez des volontaires sains âgés de 65 ans ou plus, la clairance du sildénafil était diminuée, entraînant des concentrations plasmatiques de sildénafil et de son métabolite N-desméthylé 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 sildénafil était d'environ 40%.

Insuffisants rénaux

Chez des volontaires présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine = 30 à 80 ml/min), le profil pharmacocinétique du sildénafil n'était pas modifié après une administration unique par voie orale de 50 mg. L'ASC et la C_{max} du métabolite N-desméthylé étaient augmentées respectivement jusqu'à 126% et 73% 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'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la clairance du sildénafil 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, l'ASC et la C_{max} du N-desméthylé étaient significativement augmentées, respectivement de 200% et 79%.

Insuffisants hépatiques

Chez des volontaires présentant une cirrhose hépatique légère à modérée (A et B dans la classification de Child-Pugh), la clairance du sildénafil a été diminuée, entraînant ainsi 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 sildénafil n'ont pas été étudiées chez les insuffisants hépatiques graves.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, 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

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Hydrogénophosphate de calcium anhydre
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Laque d'aluminium contenant de l'indigotine (E132)
Triacétine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sildenafil Viatris 25 mg comprimés pelliculés :
Boîtes de 1, 2, 4, 8 ou 12 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/aluminium).

Sildenafil Viatris 50 et 100 mg comprimés pelliculés :
Boîtes de 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36 ou 48 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

Viatris GX
Terhulpsessesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE:

25 mg: BE383257 - 50 mg: BE383266 - 100 mg: BE383275

LU:

25 mg: 2013110421

- 0713591: 1*2 cpr. ss blist.
- 0713606: 1*4cpr. ss blist.
- 0713623: 1*8 cpr .ss blist.
- 0713637: 1*12 cpr. ss blist.
- 0767946: 1*1 cpr. ss blist.

50 mg: 2013110422

- 0713641: 1*2 cpr. ss blist.
- 0713654: 1*4 cpr. ss blist.
- 0713668: 1*8 cpr. ss blist.
- 0713671: 1*12 cpr. ss blist.
- 0767963: 1*1 cpr. ss blist.
- 0822824: 1*24 cpr. ss blist.

- 0822838: 1*36 cpr. ss blist.
- 0859578: 1*48 cpr. ss blist.

100 mg: 2013110423

- 0713685: 1*2 cpr. ss blist.
- 0713699: 1*4 cpr. ss blist.
- 0713704: 1 *8 cpr. ss blist.
- 0713718: 1*12 cpr. ss blist.
- 0767977: 1*1 cpr. ss blist.
- 0822841: 1*36 cpr. ss blist.
- 0822855: 1*24 cpr. ss blist.
- 0859564: 1*48 cpr. ss blist.

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

Date de première autorisation : 10/01/2011
Date de dernier renouvellement: 25/08/2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2023
Date d'approbation du texte : 06/2023