

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Yocoral 5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg de chlorhydrate de yohimbine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Proposé dans l'impuissance, entre autres d'origine psychogène.

Ce traitement devrait faire partie d'un ensemble de règles constituant une stratégie thérapeutique de l'impuissance.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes: 3 à 4 comprimés par jour en 3 prises, en-dehors des repas.

Un délai de 2 à 3 semaines est nécessaire avant de pouvoir juger de l'efficacité de la yohimbine.

Patients ayant une altération de la fonction rénale et/ou hépatique

Les patients ayant une altération légère à modérée de la fonction rénale et/ou hépatique doivent utiliser Yocoral 5 mg comprimés avec prudence (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Chez les patients ayant une altération sévère de la fonction rénale et/ou hépatique, l'administration de Yocoral 5 mg comprimés est contre-indiquée (voir rubrique « 4.3 Contre-indications »). La sécurité et l'efficacité du chlorhydrate de yohimbine ne sont pas établies chez les patients ayant des troubles de la fonction rénale et/ou hépatique. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.4 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Patients âgés

La disponibilité plasmatique du chlorhydrate de yohimbine présente généralement une grande variabilité. Les concentrations plasmatiques maximales et l'ASC du métabolite actif 11-hydroxy-yohimbine peuvent diminuer chez les patients âgés (voir rubrique « 5.2 Propriétés pharmacocinétiques »). On ignore la pertinence clinique de cette observation pour l'utilisation chez les patients âgés. La sécurité et l'efficacité du chlorhydrate de yohimbine ne sont pas établies chez les patients âgés. Les données actuellement

disponibles sont décrites aux rubriques 4.4 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Population pédiatrique

Ne pas utiliser chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Femmes

Yocoral n'est pas indiqué chez les femmes ayant des troubles de la fonction sexuelle.

Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés doivent se prendre avec un verre d'eau (200 ml).

4.3 Contre-indications

La yohimbine est contre-indiquée en cas de :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère
- Glaucome
- Troubles psychiques, notamment trouble affectif et trouble panique

Le chlorhydrate de yohimbine comme traitement des troubles érectiles ne peut pas être utilisé par les hommes chez qui une activité sexuelle n'est pas recommandée (p. ex. patients ayant une maladie cardiovasculaire sévère telle qu'un angor instable ou une insuffisance cardiaque sévère).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'administration devra être prudente chez les sujets présentant des spasmes vasculaires cérébraux ou rétiens.

La prise de chlorhydrate de yohimbine n'est pas recommandée chez les patients présentant de l'hypertension ou hypotension.

En cas de prise répétée ou prolongée de yohimbine, la tension artérielle du patient devra être régulièrement suivie.

Le chlorhydrate de yohimbine n'est pas recommandé pour le traitement des troubles érectiles causés par des maladies psychiques ou organiques sévères, ni en cas de nature organique pouvant clairement être corrigée.

Le chlorhydrate de yohimbine peut aggraver une altération préexistante de la fonction rénale.

Le chlorhydrate de yohimbine doit s'utiliser avec prudence chez les patients ayant des affections gastro-intestinales sous-jacentes associées à des ulcères, car la libération d'acétylcholine et la sécrétion gastrique peuvent augmenter.

Une altération de la fonction hépatique peut avoir un effet sur la biotransformation du chlorhydrate de yohimbine et peut ainsi en renforcer les effets cliniques ou les effets indésirables.

On ignore l'effet d'une utilisation concomitante de chlorhydrate de yohimbine et d'autres médicaments administrés pour le traitement des troubles érectiles. Par conséquent, l'association de chlorhydrate de yohimbine et d'autres médicaments destinés au traitement

des troubles érectiles n'est pas recommandée, car il est impossible d'exclure un renforcement des effets indésirables.

Des cas de priapisme ont été associés à l'utilisation de yohimbine. Lorsqu'une érection dure plus de 4 heures, le patient doit immédiatement solliciter une aide médicale. Si le priapisme n'est pas immédiatement traité, cela peut mener à une atteinte du tissu pénien et à une impuissance permanente.

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

La yohimbine ne peut pas être associée à des substances alphasimétriques et surtout celles qui ont une action centrale, car ces molécules entreraient en compétition.

Les effets souhaités et indésirables des phénothiazines peuvent être renforcés en cas d'utilisation concomitante de chlorhydrate de yohimbine.

Le chlorhydrate de yohimbine peut contrecarrer l'effet des antihypertenseurs. Le chlorhydrate de yohimbine et la clonidine ne peuvent pas être administrés simultanément car leurs effets respectifs peuvent se neutraliser.

L'administration concomitante de chlorhydrate de yohimbine et d'antidépresseurs peut renforcer les effets et les effets indésirables des deux substances. Des interactions ont été démontrées avec les antidépresseurs de type imipramine, la fluoxétine, la clomipramine et l'amitriptyline. La clomipramine augmente les concentrations plasmatiques de chlorhydrate de yohimbine et peut ainsi induire un renforcement de ses effets.

Chez les sujets sains, le chlorhydrate de yohimbine contrecarre les effets de l'alprazolam au niveau biochimique, du comportement et de la tension artérielle.

Le chlorhydrate de yohimbine peut renforcer les effets des opioïdes.

Les effets centraux du chlorhydrate de yohimbine peuvent modifier de manière individuelle la tolérance à l'éthanol et ses effets.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de Yocoral n'est pas indiquée chez les femmes. Les études cliniques sur l'effet de la yohimbine sur les troubles de la fonction sexuelle ne sont pas suffisantes et on ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de chlorhydrate de yohimbine chez les femmes enceintes. Les résultats d'études animales réalisées chez des rats mâles n'ont indiqué aucun effet délétère direct ou indirect sur les fonctions de reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement

L'utilisation de Yocoral n'est pas indiquée chez les femmes.

Fertilité

Il n'est pas prouvé que le chlorhydrate de yohimbine a un effet sur la fertilité de l'être humain. Les données précliniques n'ont mis en évidence aucun effet sur la fertilité (voir rubrique « 5.3 Données de sécurité préclinique »).

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

En raison de la variabilité individuelle de l'effet du chlorhydrate de yohimbine sur le système nerveux, l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être réduite, surtout en cas de consommation simultanée d'alcool (voir rubrique « 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment mentionnés sont des affections psychiatriques (notamment une insomnie (2 %), une anxiété (1,7 %) et une agitation (1,1 %)), des affections du système nerveux (notamment des céphalées (1,6 %)), des affections gastro-intestinales (notamment des nausées (1,5 %)), et des affections du rein et des voies urinaires (notamment augmentation de la fréquence urinaire (1,2 %)).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables qui ont été associés au traitement par chlorhydrate de yohimbine au cours des études cliniques et au cours de la surveillance post-marketing, sont décrits ci-dessous. Certains de ces effets indésirables ont été observés au cours d'études cliniques selon les fréquences mentionnées ci-dessous, établies en se basant sur les incidences observées chez 882 patients. Certains de ces effets indésirables ont néanmoins été spontanément mentionnés après la commercialisation du médicament. Pour ces effets indésirables, la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles et la fréquence est donc dite « indéterminée ».

Les effets indésirables sont principalement dose-dépendants et sont dus aux effets pharmacologiques du médicament. La fréquence des effets indésirables possibles qui sont décrits ci-dessous est actuellement définie de la manière suivante :

Très fréquent	≥ 1/10
Fréquent	≥ 1/100, < 1/10
Peu fréquent	≥ 1/1 000, < 1/100
Rare	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Très rare	< 1/10 000
Fréquence indéterminée	ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence indéterminée : agranulocytose

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : réactions allergiques

Affections psychiatriques

Fréquent : insomnie, anxiété, agitation, irritabilité

Peu fréquent : nervosité, diminution de la libido, agitation

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées

Peu fréquent : étourdissements, froideur des pieds, paresthésies

Fréquence indéterminée : tremblement

Affections cardiaques

Peu fréquent : palpitations cardiaques, tachycardie*, augmentation de la fréquence cardiaque

* peut survenir en cas d'utilisation de doses élevées

Affections vasculaires

Peu fréquent : augmentation de la tension artérielle, hypotension

Fréquence indéterminée : priapisme persistant

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence indéterminée : bronchospasme, dépression respiratoire centrale

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées

Peu fréquent : vomissements, anorexie, troubles gastro-intestinaux (douleur épigastrique, diarrhée, reflux, constipation, flatulence)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : rougeur de la peau, éruption cutanée, urticaire, augmentation de la pilosité

Fréquence indéterminée : exanthème

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : **augmentation de la fréquence urinaire***.

Fréquence indéterminée : dysurie*, diminution du besoin d'uriner*

* un effet sur la sécrétion d'hormone antidiurétique est possible (voir rubrique 5.1)

Troubles généraux

Peu fréquent : sueurs, frissons, fièvre/pyrexie, fatigue

Description d'effets indésirables spécifiques

Le chlorhydrate de yohimbine est généralement bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquemment mentionnés au cours d'études cliniques réalisées chez 882 patients sont : insomnie, anxiété, céphalées, nausées, augmentation de la fréquence urinaire, agitation, étourdissements, sueurs, augmentation du rythme cardiaque, nervosité, augmentation de la tension artérielle, rougeur de la peau et diarrhée. Des cas de priapisme ont également été associés à l'utilisation de chlorhydrate de yohimbine (voir rubrique « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Des effets indésirables graves ont été rarement signalés avec le chlorhydrate de yohimbine à la dose et à l'indication recommandées. Les patients se sont rétablis après une réduction de la dose ou l'arrêt de l'administration.

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

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-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

Les symptômes suivants sont survenus après un surdosage de chlorhydrate de yohimbine (0,2 à 5 g) :

Symptômes de toxicité, notamment : nausées, douleur épigastrique, vomissements, diarrhée, tremblements, frissons, bouffées de chaleur, anxiété, confusion, diminution de la conscience allant d'une sédation à un coma, diminution de la coordination, convulsions de

type épileptique, somnolence, hypertension ou hypotension, tachycardie, douleur rétrosternale, fibrillation auriculaire, amnésie rétrograde, cyanose, rétention urinaire, éruption cutanée érythémateuse, céphalées, prurit, transpiration excessive. Des cas de surdosage aigu d'issue fatale ont été signalés dès l'administration de doses de 0,3 g, mais des cas d'issue favorable ont également été mentionnés avec des doses allant jusqu'à 5 g de yohimbine.

Traitement d'un surdosage :

Après la prise orale de doses élevées, il est recommandé d'administrer du charbon actif médicamenteux et un traitement médical symptomatique en fonction de l'évolution clinique (traitement anticonvulsif, administration de benzodiazépines en cas d'agitation importante). La clonidine peut contrecarrer les symptômes psychovégétatifs. Si nécessaire, on peut réaliser une intubation, une ventilation mécanique et la mise en place d'une sonde urinaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: médicaments contre les troubles de l'érection, code ATC: G04BE04

Le chlorhydrate de yohimbine est un antagoniste compétitif des récepteurs α_2 -adrénergiques avec une faible affinité pour les récepteurs α_1 -adrénergiques. L'affinité pour les sous-types de récepteurs α_2 peut varier selon les tissus/organes et selon les espèces. Les données *in vivo* indiquent que le chlorhydrate de yohimbine a un effet agoniste partiel sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A}, un faible effet agoniste/antagoniste partiel sur les récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} et un effet antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques D₂, et qu'il peut influencer le système cholinergique par la libération d'acétylcholine.

Le mécanisme de l'érection et le mode d'action précis du chlorhydrate de yohimbine dans les troubles érectiles ne sont pas encore totalement élucidés. Le chlorhydrate de yohimbine pourrait avoir un effet sur le système nerveux central, à savoir qu'une érection pourrait être favorisée par des effets sur le système nerveux autonome. De plus, le chlorhydrate de yohimbine semble avoir un effet sur la dilatation des vaisseaux sanguins du pénis et un effet direct sur le tissu pénien.

La liaison de la noradrénaline aux récepteurs α_2 -adrénergiques pré-jonctionnels présents sur les nerfs adrénergiques, cholinergiques et non adrénergiques/non cholinergiques, régule de manière négative la libération de noradrénaline et de monoxyde d'azote, respectivement. Le blocage de cette réaction de feedback négatif par le chlorhydrate de yohimbine, antagoniste des récepteurs α_2 , induit une augmentation de la libération de noradrénaline et de monoxyde d'azote, respectivement.

La contraction du tissu musculaire lisse est régulée par la liaison de l'adrénaline et de la noradrénaline aux récepteurs α_2 -adrénergiques via l'inhibition de l'adénylate cyclase par une protéine G couplée aux récepteurs. Le blocage des récepteurs α_2 -adrénergiques du pénis par le chlorhydrate de yohimbine et la libération plus élevée de monoxyde d'azote augmentent le relâchement des muscles lisses et diminuent la contraction, ce qui permet l'érection.

Grâce à son effet stimulant sur la noradrénaline, le chlorhydrate de yohimbine peut influencer ou aggraver les affections (préexistantes) liées au système noradrénergique. Dans ce contexte, le chlorhydrate de yohimbine a un effet psychoanaleptique et peut provoquer une anxiété. De plus, l'augmentation de la libération de noradrénaline et l'activation sympathique ont un effet sur le système cardiovasculaire. En cas d'augmentation de la libération de noradrénaline causée par la yohimbine, une élévation de la tension artérielle et une

accélération du rythme cardiaque ont été décrites, ainsi qu'une augmentation du comportement impulsif. La noradrénaline induit ensuite une vasoconstriction par activation des récepteurs α_1 des vaisseaux périphériques et des récepteurs β_1 du cœur. La réponse individuelle semble notamment dépendre de la physiologie à l'état initial, car le chlorhydrate de yohimbine a induit une augmentation plus faible des concentrations plasmatiques de noradrénaline chez les patients hypertendus que chez les sujets ayant une tension artérielle normale ; mais la réponse tensionnelle était plus importante chez les patients hypertendus. Cette différence au niveau de la réponse tensionnelle peut s'expliquer par une modification de l'équilibre des récepteurs α -adrénergiques, par exemple une désensibilisation des récepteurs α_2 -adrénergiques présynaptiques et une hyperréactivité des récepteurs α_1 -adrénergiques postsynaptiques, pouvant donner lieu à l'apparition d'une hypertension. Chez certains patients ayant une hypotension orthostatique sévère, des augmentations importantes de la tension artérielle systolique ont été observées après l'administration de chlorhydrate de yohimbine (5,4 mg).

Les patients atteints d'un trouble panique présentent néanmoins une réponse anxiogène et cardiovasculaire plus importante au chlorhydrate de yohimbine, probablement en raison du dérèglement noradrénergique et de l'augmentation de la densité et de la sensibilité des récepteurs α_2 .

De plus, l'activation des récepteurs α_2 régule l'inhibition d'un certain nombre de fonctions gastro-intestinales, notamment la motilité et la vidange de l'estomac, les sécrétions gastro-intestinales et la libération d'acétylcholine par le nerf vague. Par conséquent, le chlorhydrate de yohimbine en tant qu'inhibiteur compétitif des récepteurs α_2 -adrénergiques peut augmenter la libération d'acétylcholine et la sécrétion gastrique.

Enfin, le chlorhydrate de yohimbine peut influencer la libération de vasopressine (hormone antidiurétique, ADH) régulée par le système noradrénergique. D'une part, on a démontré que le chlorhydrate de yohimbine bloque la libération d'ADH régulée par les catécholamines. D'autre part, on sait que le chlorhydrate de yohimbine augmente les concentrations plasmatiques de noradrénaline et qu'il est en mesure d'inhiber la diurèse induite par l'agoniste α_2 -adrénergique médétomidine. Par conséquent, un effet sur la miction est possible chez l'homme mais il n'est pas encore élucidé. En raison de l'effet hétérogène sur le blocage de la liaison de la noradrénaline et de l'augmentation simultanée des concentrations de noradrénaline, les réactions peuvent dépendre de l'état initial individuel.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le chlorhydrate de yohimbine est complètement absorbé en environ une heure. Les concentrations sanguines maximales étaient atteintes après 45 à 120 minutes. La biodisponibilité varie considérablement, tant au niveau inter- qu'au niveau intra-individuel, principalement en raison d'un effet de premier passage hépatique. La prise simultanée d'aliments riches en graisses diminue l'absorption du chlorhydrate de yohimbine.

Distribution

La distribution du chlorhydrate de yohimbine indique une forte capacité de liaison aux tissus. Le chlorhydrate de yohimbine présente un taux de liaison aux protéines plasmatiques d'environ 82 %. Seulement de faibles quantités de chlorhydrate de yohimbine et du métabolite actif 11-hydroxy-yohimbine sont détectables dans le liquide céphalorachidien.

Biotransformation

Deux métabolites hydroxylés ont pu être identifiés : la 10-hydroxy-yohimbine et le métabolite actif 11-hydroxy-yohimbine. Le chlorhydrate de yohimbine est métabolisé dans le foie par le CYP2D6 en 11-hydroxy-yohimbine, un métabolite ayant des effets adrénergiques comparables à ceux du chlorhydrate de yohimbine. En raison du polymorphisme génétique

de l'expression de ce cytochrome P450, les génotypes peuvent modifier de manière individuelle les effets sympathiques et gastro-intestinaux du chlorhydrate de yohimbine.

Élimination

L'élimination s'effectue par métabolisme hépatique et par d'autres voies métaboliques. La demi-vie d'élimination varie entre 0,25 et 2,5 heures après l'administration d'une dose unique. Le métabolite actif 11-hydroxy-yohimbine présente une demi-vie d'élimination plus élevée d'environ 6 heures. L'élimination s'effectue généralement par métabolisme hépatique et moins de 1 % de la dose s'élimine par voie urinaire.

Caractéristiques spécifiques chez les patients âgés

Les concentrations plasmatiques maximales et l'ASC du métabolite actif 11-hydroxy-yohimbine étaient significativement plus faibles chez 10 sujets âgés ($71,2 \pm 3,5$ ans) que chez 11 jeunes volontaires ($26,3 \pm 4,8$ ans) et 10 patients atteints de la maladie d'Alzheimer ($69,5 \pm 7,9$ ans). La distribution plasmatique de la yohimbine est généralement très variable. Il est impossible d'évaluer la pertinence clinique de cette observation pour l'utilisation chez les patients âgés.

Troubles de la fonction rénale

La sécrétion rénale totale du chlorhydrate de yohimbine et de ses métabolites, 10-hydroxy-yohimbine et le métabolite actif 11-hydroxy-yohimbine, exprimée en pourcentage de la dose orale de 8 mg de chlorhydrate de yohimbine, est de respectivement environ 0,1 %, 0,2 % et 14 %. Chez les patients ayant une altération préalable de la fonction rénale, le chlorhydrate de yohimbine peut éventuellement s'accumuler.

Troubles de la fonction hépatique

Le chlorhydrate de yohimbine subit une biotransformation importante, principalement dans le foie. Une altération de la fonction hépatique peut induire une réduction de la biotransformation du chlorhydrate de yohimbine, ce qui peut ainsi augmenter le risque d'effets indésirables.

Linéarité/non-linéarité

Les profils pharmacocinétiques d'une dose unique et de doses multiples de chlorhydrate de yohimbine ne présentent aucune modification significative liée à la dose de l'ASC ou de la C_{max} . Les valeurs moyennes d'ASC et de C_{max} augmentent de manière dose-dépendante en cas d'administration de doses allant jusqu'à 16,2 mg deux fois par jour. La cinétique était néanmoins non linéaire aux doses élevées allant jusqu'à 21,6 mg deux fois par jour. Il n'existait aucune corrélation entre la dose et la demi-vie d'élimination ou la clairance orale. Le chlorhydrate de yohimbine semble présenter une importante variabilité intra-individuelle.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des données précliniques très limitées concernant la toxicité chronique n'ont révélé aucune atteinte organique spécifique chez le rat, mais une prise de poids dose-dépendante a été observée. Les données non cliniques issues des études conventionnelles de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Au cours d'une étude de fertilité, le chlorhydrate de yohimbine n'a induit aucun effet sur la fertilité ou le comportement de reproduction des rats mâles. À une posologie supérieure à 6 mg/kg de poids corporel, une réduction du poids des testicules et de l'épididyme a été observée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

hydrogénophosphate de calcium dihydraté
povidone K25
cellulose microcristalline

amidon de maïs
silice colloïdale anhydre
stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes de 50 et 100 comprimés sous plaquette PVC/Alu.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Allemagne

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE250302

LU: 2004030118

- 0365936: 50 comprimés
- 0365953: 100 comprimés

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

Date de première autorisation: 1/7/1961

Date de dernier renouvellement : 23/06/2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08/2024

Date d'approbation : 08/2024