

## 1. NOM DU MÉDICAMENT

Erekta Rapid (comprimés dispersibles de citrate de sildénafil)

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé dispersible non enrobé contient :

Citrate de sildénafil BP équivalent à 100 mg de sildénafil

Excipients q.s.

Pour la liste complète des excipients, voir la section 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé dispersible non enrobé, de couleur orange vif, en forme de losange, biconvexe, uni sur les deux faces.

## 4. PARTICULARITÉS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la dysfonction érectile, c'est-à-dire l'incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection du pénis suffisante pour permettre une performance sexuelle satisfaisante.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Pour la plupart des patients, la dose recommandée est de 50 mg, à prendre selon les besoins, environ 30 minutes avant l'activité sexuelle prévue. Cependant, les comprimés Erekta Rapid peuvent être pris entre 20 minutes et 2 heures avant l'activité sexuelle prévue. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être augmentée jusqu'à la dose maximale recommandée de 100 mg ou réduite à 25 mg. La fréquence maximale d'administration recommandée est d'une fois par jour.

#### **Mode d'administration**

Le comprimé dispersible Erekta Rapid doit être pris par voie orale. Il doit être reconstitué en ajoutant une quantité adéquate d'eau (5 à 10 ml). Remuez bien jusqu'à ce que le comprimé soit bien dispersé et donne un goût d'orange à l'eau, puis avalez.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la section 6.1. Conformément à ses effets connus sur le système oxyde nitrique/guanosine monophosphate cyclique (GMPC) (voir section 5.1), il a été démontré que le sildénafil potentialise les effets hypotenseurs des nitrates, et son administration concomitante avec des donneurs d'oxyde

nitrique (tels que le nitrite d'amyle) ou des nitrates sous quelque forme que ce soit est donc contre-indiquée.

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (PDE 5), dont le sildénafil et de stimulateurs de la guanylate cyclase, tels que le riociguat, est contre-indiquée car elle peut potentiellement entraîner une hypotension symptomatique (voir section 4.5).

Les agents destinés au traitement de la dysfonction érectile, y compris le sildénafil, ne doivent pas être utilisés chez les hommes pour lesquels l'activité sexuelle est déconseillée (par exemple, les patients souffrant de troubles cardiovasculaires graves tels qu'un angor instable ou une insuffisance cardiaque sévère).

Erekta Rapid est contre-indiqué chez les patients présentant une perte de vision d'un œil en raison d'une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NAION), que cet épisode soit lié ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la PDE 5 (voir section 4.4).

La sécurité du sildénafil n'a pas été étudiée dans les sous-groupes de patients suivants et son utilisation est donc contre-indiquée : insuffisance hépatique sévère, hypotension (pression artérielle <90/50 mmHg), des antécédents récents d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde et des troubles rétinien dégénératifs héréditaires connus tels que la *rétinite pigmentaire* (une minorité de ces patients présentent des troubles génétiques des phosphodiesterases rétinien).

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

Avant d'envisager un traitement pharmacologique, il convient de procéder à une anamnèse et à un examen physique afin de diagnostiquer la dysfonction érectile et d'en déterminer les causes sous-jacentes potentielles.

##### Facteurs de risque cardiovasculaire

Avant d'instaurer un traitement de la dysfonction érectile, les médecins doivent tenir compte de l'état cardiovasculaire de leurs patients, étant donné que l'activité sexuelle comporte un certain degré de risque cardiaque. Le sildénafil a des propriétés vasodilatatrices, entraînant des baisses légères et transitoires de la pression artérielle (voir rubrique 5.1). Avant de prescrire le sildénafil, les médecins doivent examiner attentivement si leurs patients atteints de certaines affections sous-jacentes pourraient être affectés négativement par ces effets vasodilatateurs, en particulier en association avec une activité sexuelle. Les patients présentant une sensibilité accrue aux vasodilatateurs sont ceux qui souffrent d'une obstruction de l'écoulement du ventricule gauche (par exemple, sténose aortique, cardiomyopathie obstructive hypertrophique) ou ceux qui sont atteints du syndrome rare d'atrophie multisystémique se manifestant par une altération sévère du contrôle autonome de la pression artérielle.

Erekta Rapid potentialise l'effet hypotenseur des dérivés nitrés (voir section 4.3).

Des événements cardiovasculaires graves, notamment des infarctus du myocarde, des angines instables, des morts subites d'origine cardiaque, des arythmies ventriculaires, des hémorragies

cérébrovasculaires, des accidents ischémiques transitoires, des hypertensions et des hypotensions, ont été signalés après la mise sur le marché en association temporelle avec l'utilisation du sildénafil. La plupart de ces patients, mais pas tous, présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants. De nombreux événements ont été rapportés comme étant survenus pendant ou peu après un rapport sexuel et quelques-uns ont été rapportés comme étant survenus peu après l'utilisation du 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 agents destinés au traitement de la dysfonction érectile, y compris le sildénafil, doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une déformation anatomique du pénis (angulation, fibrose caverneuse ou maladie de La Peyronie, par exemple) ou chez les patients présentant des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme (drépanocytose, myélome multiple ou leucémie, par exemple).

Des érections prolongées et des cas de priapisme ont été rapportés avec le sildénafil après la mise sur le marché. En cas d'érection persistant plus de 4 heures, le patient doit demander une assistance médicale immédiate. Si le priapisme n'est pas traité immédiatement, il peut en résulter des lésions du tissu pénien et une perte permanente de puissance.

### Utilisation concomitante avec d'autres inhibiteurs de la PDE 5 ou d'autres traitements de la dysfonction érectile.

La sécurité et l'efficacité des associations de sildénafil avec d'autres inhibiteurs de la PDE 5, ou d'autres traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) contenant du sildénafil, ou d'autres traitements de la dysfonction érectile n'ont pas été étudiées. L'utilisation de telles associations n'est donc pas recommandée.

### Effets sur la vision

Des cas de défauts visuels ont été rapportés spontanément en relation avec la prise de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE 5 (voir rubrique 4.8). Des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique, une affection rare, ont été signalés spontanément et dans une étude d'observation en rapport avec la prise de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE 5 (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés qu'en cas de déficience visuelle soudaine, ils doivent arrêter de prendre Erektal Rapid et consulter immédiatement un médecin (voir section 4.3).

### Utilisation concomitante avec le ritonavir

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

### Utilisation concomitante avec des alpha-bloquants

La prudence est de mise lorsque le sildénafilest administré à des patients prenant un alpha-bloquant, car la co-administration peut entraîner une hypotension symptomatique chez quelques individus sensibles (voir section 4.5). Ce phénomène est le plus susceptible de se produire dans les 4 heures suivant l'administration du sildénafilest. Afin de minimiser le risque de développer une hypotension orthostatique, les patients doivent être hémodynamiquement stables sous traitement alpha-bloquant avant de commencer le traitement par le sildénafilest. L'instauration du sildénafilest à une dose de 25 mg doit être envisagée (voir section 4.2). En outre, les médecins doivent informer les patients de la conduite à tenir en cas de symptômes d'hypotension orthostatique.

#### Effet sur les saignements

Des études sur des plaquettes humaines indiquent que le sildénafilest potentialise l'effet antiagrégant du nitroprussiate de sodium *in vitro*. Il n'existe pas d'informations sur la sécurité de l'administration du sildénafilest aux patients présentant des troubles de la coagulation ou une ulcération gastroduodénale active. Par conséquent, le sildénafilest ne doit être administré à ces patients qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque.

#### Femmes

Erekta Rapid n'est pas indiqué pour les femmes.

### **4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

#### Effets d'autres médicaments sur le sildénafilest

##### *Études in vitro*

Le métabolisme du sildénafilest est principalement assuré par les isoformes 3A4 (voie principale) et 2C9 (voie secondaire) du cytochrome P450 (CYP). Par conséquent, les inhibiteurs de ces isoenzymes peuvent réduire la clairance du sildénafilest et les inducteurs de ces isoenzymes peuvent augmenter la clairance du sildénafilest.

##### *Études in vivo*

L'analyse pharmacocinétique de population des données des essais cliniques a indiqué une réduction de la clairance du sildénafilest en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A4 (tels que le kétoconazole, l'érythromycine, la cimétidine).

Bien qu'aucune augmentation de l'incidence des effets indésirables n'ait été observée chez ces patients, lorsque le sildénafilest est administré en même temps que des inhibiteurs du CYP3A4, une dose initiale de 25 mg doit être envisagée.

L'administration concomitante de ritonavir, un inhibiteur de la protéase du VIH, qui est un inhibiteur très puissant du P450, à l'état d'équilibre (500 mg deux fois par jour) et de sildénafilest (100 mg en dose unique) a entraîné une augmentation de 300 % (4 fois) de la  $C_{max}$  du sildénafilest et une augmentation de 1 000 % (11 fois) de l'ASC du sildénafilest dans le plasma. Après 24 heures, les taux plasmatiques de sildénafilest étaient encore d'environ 200 ng/ml, contre environ 5 ng/ml lorsque le sildénafilest était administré seul. Ceci est cohérent avec les effets marqués du ritonavir sur une large gamme de substrats P450. Le sildénafilest n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du ritonavir. Sur

la base de ces résultats pharmacocinétiques, la co-administration du sildénafil avec le ritonavir n'est pas conseillée (voir section 4.4) et, en tout état de cause, la dose maximale de sildénafil ne doit en aucun cas dépasser 25 mg dans les 48 heures.

L'administration concomitante de saquinavir, un inhibiteur de la protéase du VIH et du CYP3A4, à l'état d'équilibre (1200 mg trois fois par jour) et de sildénafil (100 mg en dose unique) a entraîné une augmentation de 140 % de la  $C_{max}$  du sildénafil et une augmentation de 210 % de l'ASC du sildénafil. Le sildénafil n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique du saquinavir (voir rubrique 4.2). Des inhibiteurs plus puissants du CYP3A4, tels que le kétoconazole et l'itraconazole, devraient avoir des effets plus importants.

Lorsqu'une dose unique de 100 mg de sildénafil a été administrée avec de l'érythromycine, un inhibiteur modéré du CYP3A4, à l'état d'équilibre (500 mg deux fois par jour pendant 5 jours), on a observé une augmentation de 182 % de l'exposition systémique au sildénafil (ASC). Chez des volontaires masculins en bonne santé, aucun effet de l'azithromycine (500 mg par jour pendant 3 jours) sur l'ASC, la  $C_{max}$ , le  $t_{max}$ , la constante de vitesse d'élimination ou la demi-vie subséquente du sildénafil ou de son principal métabolite circulant n'a été mis en évidence. La cimétidine (800 mg), un inhibiteur du cytochrome P450 et un inhibiteur non spécifique du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 56 % des concentrations plasmatiques de sildénafil lorsqu'elle a été administrée en même temps que le sildénafil (50 mg) à des volontaires sains.

Le jus de pamplemousse est un faible inhibiteur du métabolisme de la paroi intestinale CYP3A4 et peut donner lieu à de modestes augmentations des taux plasmatiques de sildénafil.

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

Bien que des études d'interaction spécifiques n'aient pas été menées pour tous les médicaments, l'analyse pharmacocinétique de population n'a montré aucun effet d'un traitement concomitant sur la pharmacocinétique du sildénafil lorsqu'il est regroupé avec les inhibiteurs du CYP2C9 (tels que le tolbutamide, la warfarine, la phénytoïne), inhibiteurs du CYP2D6 (tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les antidépresseurs tricycliques), les diurétiques thiazidiques et apparentés, les diurétiques de l'anse et d'épargne potassique, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les inhibiteurs calciques, les antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques ou les inducteurs du métabolisme du CYP450 (tels que la rifampicine, les barbituriques). Dans une étude portant sur des volontaires sains de sexe masculin, l'administration concomitante de bosentan, un antagoniste de l'endothéline (inducteur du CYP3A4 [modéré], du CYP2C9 et éventuellement 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 de 55,4 % de l'ASC et de la  $C_{max}$  du sildénafil, respectivement. Par conséquent, l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4, tels que la rifampicine, devrait entraîner des diminutions plus importantes des concentrations plasmatiques de sildénafil.

Le nicorandil est un hybride d'activateur du canal potassique et de nitrate. En raison de la composante nitrate, il peut entraîner une interaction sérieuse avec le sildénafil.

## *Effets du sildénafile sur d'autres médicaments*

### Études in vitro :

Le sildénafile est un faible inhibiteur des isoformes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 du cytochrome P450.

(IC<sub>50</sub> > 150 µM). Compte tenu des concentrations plasmatiques maximales de sildénafile d'environ 1 µM après les doses recommandées, il est peu probable qu'Erehta Rapid modifie la clairance des substrats de ces isoenzymes.

Il n'existe pas de données sur l'interaction entre le sildénafile et les inhibiteurs non spécifiques de la phosphodiesterase tels que la théophylline ou le dipyridamole.

### Études in vivo :

Conformément à ses effets connus sur la voie de l'oxyde nitrique/du guanoside monophosphate (GMP) (voir rubrique 5.1), il a été démontré que le sildénafile potentialise les effets hypotenseurs des nitrates, et son administration concomitante avec des donneurs d'oxyde nitrique ou des nitrates sous quelque forme que ce soit est par conséquent contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Riociguat : Des études précliniques ont montré un effet additif de baisse de la pression artérielle systémique lorsque les inhibiteurs de la PDE5 étaient associés au riociguat. Dans les études cliniques, il a été démontré que le riociguat augmentait les effets hypotenseurs des inhibiteurs de la PDE 5. Il n'y a pas de preuve d'un effet clinique favorable de l'association dans la population étudiée. L'utilisation concomitante de riociguat et d'inhibiteurs de la PDE 5, y compris le sildénafile, est contre-indiquée (voir section 4.3).

L'administration concomitante de sildénafile à des patients sous traitement alpha-bloquant peut entraîner une hypotension symptomatique chez quelques individus sensibles. Ce phénomène est le plus susceptible de se produire dans les 4 heures suivant l'administration du sildénafile (voir sections 4.2 et 4.4). Dans trois études spécifiques sur les interactions médicamenteuses, l'alpha-bloquant doxazosine (4 mg et 8 mg) et le sildénafile (25 mg, 50 mg ou 100 mg) ont été administrés simultanément à des patients atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) stabilisés par un traitement à la doxazosine.

Dans ces populations étudiées, les réductions supplémentaires moyennes de la pression artérielle en décubitus dorsal ont été de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg et 8/4 mmHg et des réductions supplémentaires 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 sildénafile et la doxazosine ont été administrés simultanément à des patients dont le traitement par la doxazosine était stabilisé, des cas peu fréquents d'hypotension orthostatique symptomatique ont été signalés. Ces rapports incluaient des vertiges et des étourdissements, mais pas de syncope.

Aucune interaction significative n'a été mise en évidence lorsque le sildénafile (50 mg) a été administré

en même temps que le tolbutamide (250 mg) ou la warfarine (40 mg), qui sont tous deux métabolisés par le CYP2C9.

Le sildénafil (50 mg) n'a pas potentialisé l'augmentation du temps de saignement provoquée par l'acide acétyl salicylique (150 mg).

Le sildénafil (50 mg) n'a pas potentialisé les effets hypotenseurs de l'alcool chez des volontaires sains dont le taux d'alcoolémie maximal moyen était de 80 mg/dl.

La mise en commun des classes suivantes de médicaments antihypertenseurs : diurétiques, bêta-bloquants, inhibiteurs de l'ECA, antagonistes de l'angiotensine II, médicaments antihypertenseurs (vasodilatateurs et à action centrale), bloqueurs des neurones adrénergiques, bloqueurs des canaux calciques et bloqueurs des alpha-adrénocepteurs, n'a montré aucune différence dans le profil des effets secondaires chez les patients prenant du sildénafil par rapport à un traitement par placebo. Dans une étude d'interaction spécifique, où le sildénafil (100 mg) a été administré en même temps que l'amlodipine chez des patients hypertendus, on a constaté une réduction supplémentaire de 8 mmHg de la pression artérielle systolique en décubitus. La réduction supplémentaire correspondante de la pression artérielle diastolique en décubitus dorsal était de 7 mmHg. Ces réductions supplémentaires de la pression artérielle étaient d'une ampleur similaire à celles observées lorsque le sildénafil était administré seul à des volontaires sains (voir section 5.1).

L'ajout d'une dose unique de sildénafil au sacubitril/valsartan à l'état d'équilibre chez des patients souffrant d'hypertension a été associé à une réduction de la pression artérielle significativement plus importante que l'administration du sacubitril/valsartan seul. Par conséquent, il convient d'être prudent lors de l'instauration du sildénafil chez des patients traités par sacubitril/valsartan.

Le sildénafil (100 mg) n'a pas affecté la pharmacocinétique à l'état d'équilibre des inhibiteurs de la protéase du VIH, le saquinavir et le ritonavir, qui sont tous deux des substrats du CYP3A4.

Chez des volontaires sains de sexe masculin, le sildénafil à l'état d'équilibre (80 mg, 3 fois par jour) a entraîné une augmentation de 49,8 % de l'ASC du bosentan et une augmentation de 42 % de la C<sub>max</sub> du bosentan (125 mg, 2 fois par jour).

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

Erekta Rapid n'est pas indiqué pour les femmes.

Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes ou allaitantes. Aucun effet indésirable pertinent n'a été constaté dans les études de reproduction chez les rats et les lapins à la suite de l'administration orale de sildénafil.

Aucun effet sur la motilité ou la morphologie des spermatozoïdes n'a été observé après l'administration de doses orales uniques de 100 mg de sildénafil à des volontaires sains (voir rubrique 5.1).

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

Aucune étude sur les effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée.

Des vertiges et des troubles de la vision ayant été rapportés lors d'essais cliniques avec le sildénafile, les patients doivent être attentifs à leur réaction à Erektia Rapid, avant de conduire ou d'utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité du sildénafile est basé sur 9 570 patients ayant participé à 74 études cliniques en double aveugle contrôlées par placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques chez les patients traités par le sildénafile étaient les suivants : céphalées, bouffées vasomotrices, dyspepsie, congestion nasale, vertiges, nausées, bouffées de chaleur, troubles visuels, cyanopsie et vision floue.

Les effets indésirables issus de la surveillance post-commercialisation ont été recueillis pour une période estimée de > 10 ans. Comme tous les effets indésirables ne sont pas signalés au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et inclus dans la base de données de sécurité, la fréquence de ces effets ne peut pas être déterminée de manière fiable.

##### Liste tabulée des effets indésirables

Dans le tableau ci-dessous, tous les effets indésirables médicalement importants, survenus au cours des essais cliniques à une incidence supérieure à celle du placebo, sont répertoriés par classe d'organes et par fréquence (très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ )). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

**Tableau 1 : Effets indésirables médicalement importants rapportés à une incidence supérieure à celle du placebo dans des études cliniques contrôlées et effets indésirables médicalement importants rapportés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation**

<b>Système Organe Classe</b>	<b>Très fréquent (&gt; 1/10)</b>	<b>Communs (&gt; 1/100 et &lt; 1/10)</b>	<b>Peu fréquent (&gt; 1/1 000 et &lt; 1/100)</b>	<b>Rare (&gt; 1/10 000 et &lt; 1/1 000)</b>
Infections et infestations			Rhinite	
Trouble du système immunitaire			Hypersensibilité	
Troubles du système nerveux	Maux de tête	Vertiges	Somnolence, hypoesthésie	Accident vasculaire cérébral, Accident

				ischémique transitoire, Crise d'épilepsie,* Crise d'épilepsie récidivante,* Syncope
Troubles oculaires		Couleur visuelle, distorsions** visuel perturbation, Vision brouillée	Larmoiement troubles***, Douleur oculaire, Photophobie, Photopsie, Oculaire hyperémie, Visuel luminosité, Conjonctivite	Non-artéritique ischémie antérieure neuropathie optique (NAION), * Rétine vasculaire occlusion,* Rétine hémorragie, Artériosclérotique rétinopathie, Trouble de la rétine, Glaucome, Défaut du champ visuel, Diplopie, Diminution de l'acuité visuelle, Myopie, Asthénopie, Flotteurs vitréens, troubles de l'iris, mydriase, Vision en halo, Œdème de l'œil, Gonflement de l'œil, Trouble de l'œil, Hyperémie conjonctivale, Irritation de l'œil, Sensation anormale dans

				l'œil, Œdème de la paupière, Décoloration sclérale
Troubles de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges, acouphènes	Surdité
Troubles cardiaques			Tachycardie, palpitations	Mort <del>cardiaque</del> subite*, infarctus du myocarde, arythmie ventriculaire*, fibrillation auriculaire, angor instable
Troubles vasculaires		Bouffées de chaleur, Bouffées de chaleur	Hypertension, Hypotension	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		Congestion nasale	Épistaxis, Congestion des sinus	Gorge serrée, Œdème nasal, Sécheresse nasale
Troubles gastro-intestinaux		Nausées, dyspepsie	Reflux gastro-œsophagien, Vomissements, Douleur abdominale supérieure, Bouche sèche	Hypoesthésie orale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Éruption	Syndrome de Stevens-Johnson (SJS)*, nécrolyse épidermique toxique (NET)*.
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif			Myalgie, Douleur dans les extrémités	
Troubles rénaux et urinaires			Hématurie	
Troubles généraux et conditions du site de l'administration			Douleur thoracique, Fatigue, Sensation de chaleur	Irritabilité
Enquêtes			Augmentation du rythme cardiaque	

\*Rapporté uniquement lors de la surveillance post-commercialisation

\*\*Distorsions visuelles des couleurs : Chloropsie, Chromatopsie, Cyanopsie, Erythroopies et Xanthopsies.

\*\*\*Troubles du larmoiement : Sécheresse oculaire, troubles lacrymaux et augmentation du larmoiement

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

Vous pouvez signaler les effets secondaires en visitant le site [www.strides.com/contact\\_DS.aspx](http://www.strides.com/contact_DS.aspx) ou en nous envoyant un courrier électronique à l'adresse [drugsafety@strides.com](mailto:drugsafety@strides.com). En signalant les effets secondaires, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 4.9 Surdosage

Dans les études sur des volontaires recevant une dose unique allant jusqu'à 800 mg, les effets indésirables étaient similaires à ceux observés à des doses plus faibles, mais les taux d'incidence et les degrés de gravité étaient plus élevés. Des doses de 200 mg n'ont pas entraîné d'augmentation de l'efficacité, mais l'incidence des effets indésirables (céphalées, bouffées vasomotrices, vertiges, dyspepsie, congestion nasale, altération de la vision) était plus élevée.

En cas de surdosage, il convient d'adopter les mesures de soutien standard qui s'imposent. La dialyse rénale ne devrait pas accélérer la clairance car le sildénafil est fortement lié aux protéines plasmatiques et n'est pas éliminé dans l'urine.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

**Groupe pharmacothérapeutique : Urologiques ; Médicaments utilisés dans la dysfonction érectile. Code ATC : G04BE03.**

#### Mécanisme d'action

Le sildénafil est un traitement oral de la dysfonction érectile. En situation naturelle, c'est-à-dire en cas de stimulation sexuelle, il rétablit la fonction érectile altérée en augmentant le flux sanguin vers le pénis.

Le mécanisme physiologique responsable de l'érection du pénis implique la libération d'oxyde nitrique (NO) dans les corps caverneux lors de la stimulation sexuelle. L'oxyde nitrique active ensuite l'enzyme

guanylate cyclase, ce qui entraîne une augmentation des niveaux de guanosine monophosphate cyclique (GMPc), produisant une relaxation des muscles lisses dans les corps caverneux et permettant l'afflux de sang.

Le sildénafil est un inhibiteur puissant et sélectif de la phosphodiesterase de type 5 (PDE 5) spécifique du GMPc dans les corps caverneux, où la PDE 5 est responsable de la dégradation du

GMPc. Le sildénafile a un site d'action périphérique sur les érections. Le sildénafile n'a pas d'effet relaxant direct sur les corps caverneux humains isolés, mais il renforce puissamment l'effet relaxant du NO sur ce tissu. Lorsque la voie NO/GMPc est activée, comme c'est le cas lors d'une stimulation sexuelle, l'inhibition de la PDE 5 par le sildénafile entraîne une augmentation des niveaux de GMPc dans les corps caverneux. La stimulation sexuelle est donc nécessaire pour que le sildénafile produise les effets pharmacologiques bénéfiques escomptés.

### Effets pharmacodynamiques

Des études *in vitro* ont montré que le sildénafile est sélectif pour la PDE 5, qui est impliquée dans le processus d'érection. Son effet est plus puissant sur la PDE 5 que sur les autres phosphodiesterases connues. La sélectivité est 10 fois supérieure à celle de la PDE 6, qui intervient dans la voie de phototransduction de la rétine. Aux doses maximales recommandées, la sélectivité est 80 fois supérieure à celle de la PDE 1 et 700 fois supérieure à celle des PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 et 11. En particulier, le sildénafile présente une sélectivité de plus de 4 000 fois pour la PDE 5 par rapport à la PDE 3, l'isoforme de la phosphodiesterase spécifique de l'AMPc impliquée dans le contrôle de la contractilité cardiaque.

### Efficacité et sécurité cliniques

Deux études cliniques ont été spécifiquement conçues pour évaluer la fenêtre temporelle après l'administration pendant laquelle le sildénafile peut produire une érection en réponse à une stimulation sexuelle. Dans une étude de pléthysmographie pénienne (RigiScan) menée chez des patients à jeun, le délai médian d'apparition d'une érection d'une rigidité de 60 % (suffisante pour un rapport sexuel) était de 25 minutes (intervalle 12-37 minutes) sous sildénafile. Dans une autre étude RigiScan, le sildénafile était encore capable de produire une érection en réponse à une stimulation sexuelle 4 à 5 heures après la prise.

Le sildénafile entraîne des baisses légères et transitoires de la pression artérielle qui, dans la majorité des cas, ne se traduisent pas par des effets cliniques. La diminution maximale moyenne de la pression artérielle systolique en décubitus dorsal après l'administration orale de 100 mg de sildénafile était de 8,4 mmHg. La variation correspondante de la pression artérielle diastolique en décubitus dorsal était de 5,5 mmHg. Ces diminutions de la pression artérielle sont compatibles avec les effets vasodilatateurs du sildénafile, probablement dus à l'augmentation des niveaux de GMPc dans les muscles lisses vasculaires. Des doses orales uniques de sildénafile allant jusqu'à 100 mg chez des volontaires sains n'ont produit aucun effet cliniquement pertinent sur l'ECG.

Dans une étude des effets hémodynamiques d'une dose orale unique de 100 mg de sildénafile chez 14 patients atteints de coronaropathie sévère (sténose > 70 % d'au moins une artère coronaire), les pressions artérielles systolique et diastolique moyennes au repos ont diminué respectivement de 7 % et de 6 % par rapport à la valeur de base. La pression artérielle systolique pulmonaire moyenne a diminué de 9 %. Le sildénafile n'a pas eu d'effet sur le débit cardiaque et n'a pas altéré le flux sanguin dans les artères coronaires sténosées.

Un essai de stress à l'effort en double aveugle, contrôlé par placebo, a évalué 144 patients souffrant de dysfonction érectile et d'angine de poitrine chronique stable et recevant régulièrement des

médicaments anti-angineux (à l'exception des nitrates). Les résultats n'ont montré aucune différence cliniquement pertinente entre le sildénafil et le placebo en ce qui concerne le temps nécessaire pour limiter l'angine.

Des différences légères et transitoires dans la discrimination des couleurs (bleu/vert) ont été détectées chez certains sujets à l'aide du test des 100 teintes de Farnsworth-Munsell une heure après l'administration d'une dose de 100 mg, aucun effet n'étant évident deux heures après l'administration de la dose. Le mécanisme supposé de cette modification de la discrimination des couleurs est lié à l'inhibition de la PDE 6, qui est impliquée dans la cascade de phototransduction de la rétine. Le sildénafil n'a aucun effet sur l'acuité visuelle ou la sensibilité aux contrastes. Dans une étude de petite taille contrôlée par placebo chez des patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge précoce documentée (n=9), le sildénafil (dose unique, 100 mg) n'a montré aucun changement significatif dans les tests visuels effectués (acuité visuelle, grille d'Amsler, discrimination des couleurs par simulation de feux de circulation, périmètre de Humphrey et photostress).

Il n'y a pas eu d'effet sur la motilité ou la morphologie des spermatozoïdes après des doses orales uniques de 100 mg de sildénafil chez des volontaires sains (voir rubrique 4.6).

#### *Plus d'informations sur les essais cliniques*

Lors des essais 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 %), de lésions de la moelle épinière (0,6 %), de dépression (5,2 %), de résection transurétrale de la prostate (3,7 %), de prostatectomie radicale (3,3 %). Les groupes suivants n'étaient pas bien représentés ou ont été exclus des essais cliniques : les patientes ayant subi une chirurgie pelvienne, les patientes ayant reçu une radiothérapie, les patientes souffrant d'une grave insuffisance rénale ou hépatique et les patientes souffrant de certaines maladies cardiovasculaires (voir section 4.3).

Dans les études à doses fixes, les proportions de patients déclarant que le traitement a amélioré leurs érections étaient de 62 % (25 mg), 74 % (50 mg) et 82 % (100 mg) par rapport à 25 % sous placebo. Dans les essais cliniques contrôlés, le taux d'interruption du traitement par le sildénafil était faible et similaire à celui du placebo.

Dans l'ensemble des essais, la proportion de patients rapportant une amélioration sous sildénafil était la suivante : dysfonction érectile psychogène (84 %), dysfonction érectile mixte (77 %), dysfonction érectile organique (68 %), personnes âgées (67 %), diabète sucré (59 %), cardiopathie ischémique (69 %), hypertension (68 %), TURP : résection transurétrale (61 %), prostatectomie radicale (43 %), lésion de la moelle épinière (83 %), dépression (75 %). La sécurité et l'efficacité du sildénafil ont été maintenues dans les études à long terme.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Le sildénafil est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales observées sont

atteintes dans les 30 à 120 minutes (médiane de 60 minutes) suivant l'administration orale à jeun. La biodisponibilité orale absolue moyenne est de 41 % (intervalle 25-63 %). Après administration orale de sildénafil, l'ASC et la  $C_{max}$  augmentent proportionnellement à la dose dans l'intervalle des doses recommandées (25-100 mg).

Lorsque le sildénafil est pris avec de la nourriture, le taux d'absorption est réduit avec un retard moyen du  $t_{max}$  de 60 minutes et une réduction moyenne de la  $C_{max}$  de 29 %.

### Distribution

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

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

### Biotransformation

Le sildénafil est éliminé principalement par les isoenzymes microsomales hépatiques CYP3A4 (voie principale) et CYP2C9 (voie secondaire). Le principal métabolite circulant résulte de la N-déméthylation du sildénafil. Ce métabolite présente un profil de sélectivité de la phosphodiesterase similaire à celui du sildénafil et une activité *in vitro* pour la PDE 5 d'environ 50 % par rapport à la molécule mère. Les concentrations plasmatiques de ce métabolite sont environ 40 % de celles observées pour le sildénafil. Le métabolite N-desméthyl est ensuite métabolisé, avec une demi-vie terminale d'environ 4 heures.

### Élimination

La clairance corporelle totale du sildénafil est de 41 L/h, avec une demi-vie en phase terminale de 3 à 5 heures. Après administration orale ou intraveineuse, le sildénafil est excrété sous forme de métabolites principalement dans les fèces (environ 80 % de la dose orale administrée) et, dans une moindre mesure, dans l'urine (environ 13 % de la dose orale administrée).

### Pharmacocinétique dans des groupes de patients particuliers

#### *Personnes âgées*

Les volontaires âgés en bonne santé (65 ans ou plus) présentaient une clairance réduite du sildénafil, ce qui s'est traduit par des concentrations plasmatiques de sildénafil et du métabolite N-desméthyl actif environ 90 % plus élevées que celles observées chez les volontaires sains plus jeunes (18-45 ans). En raison des différences de liaison aux protéines plasmatiques liées à l'âge, l'augmentation correspondante de la concentration plasmatique de sildénafil libre était 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'a pas été modifiée après l'administration d'une dose orale unique de 50 mg. L'ASC et la  $C_{max}$  moyennes du métabolite N-desméthyl ont augmenté respectivement de 126 % et de 73 % par rapport à des volontaires appariés selon l'âge et ne présentant pas d'insuffisance rénale. Cependant, en raison de la grande variabilité entre les sujets, ces différences n'étaient pas statistiquement significatives. Chez les volontaires présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la clairance du sildénafil a été réduite, entraînant des augmentations moyennes de l'ASC et de la  $C_{max}$  de 100 % et 88 % respectivement, par rapport à des volontaires appariés selon l'âge ne présentant pas d'insuffisance rénale. En outre, les valeurs de l'ASC et de la  $C_{max}$  du métabolite N-desméthyl ont été significativement augmentées de 200 % et 79 % respectivement.

#### *Insuffisance hépatique*

Chez les volontaires atteints de cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B), la clairance du sildénafil a été réduite, entraînant des augmentations de l'ASC (84 %) et de la  $C_{max}$  (47 %) par rapport à des volontaires appariés selon l'âge et ne présentant pas d'insuffisance hépatique. La pharmacocinétique du sildénafil chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'a pas été étudiée.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données non cliniques n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme sur la base d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration répétée, de génotoxicité, de potentiel cancérigène et de toxicité pour la reproduction et le développement.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

- Carbonate de calcium ;
- Povidone ;
- Édulcorant à base de néotame ;
- Acide citrique monohydraté ;
- Crospovidone ;
- Poudre Arôme Orange ;
- Aerosil (dioxyde de silicium colloïdal) ;
- Croscarmellose sodique ;
- Stéarate de magnésium ;
- Couleur coucher de soleil jaune supra ;
- Couleur Ponceau 4R supra.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

24 mois.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver à une température inférieure à 30°C. Protéger de la lumière et de l'humidité. Tenir hors de portée des enfants.

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

Comprimé dispersible non enrobé, de couleur orange vif, en forme de losange, biconvexe, uni sur les deux faces.

Configuration de l'emballage : boîte de 12 (3x4) comprimés.

### **6.6 Précautions particulières pour l'élimination et autres manipulations**

Aucune précaution particulière.

## **7. FABRICANT :**

Corona Remedies Pvt. Ltd  
Village Jatoli, Bureau de poste-Oachghat  
Tehsil Solan, Dist-Solan, 173223  
H.P. Inde

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

## **9. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## **10. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION/DU RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

## **11. DATE DE RÉVISION DU TEXTE**

24 mai 2024.

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :**

Liste II