



Impact Health Care Pvt. Ltd.

210, Maharaja Aggarsain Complex, L.S.C No-7, sector-9 Rohini, Delhi-110085

SIDEGRA-100 (Citrates de Sildénafil Coprimés)

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SIDEGRA-100

CITRATE DE SILDENAFIL

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient :

Citrates de sildénafil

Éq. à Sildénafil 100 mg

Excipients q.s.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés de couleur rouge brique, en forme de losange, portant l'inscription "100" d'un côté sur l'autre uni.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des hommes adultes présentant des troubles de l'érection, ce qui correspond à l'incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection du pénis suffisante pour une activité sexuelle satisfaisante
Pour que le sildénafil pour être efficace, une stimulation sexuelle est nécessaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Utilisation chez l'adulte

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

La dose maximale recommandée est de 100 mg. La fréquence maximale d'utilisation est d'une fois par jour.

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

Populations particulières

Personnes âgées

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



Impact Health Care Pvt. Ltd.

210, Maharaja Aggarsain Complex, L.S.C No-7, sector-9 Rohini, Delhi-110085

SIDEGRA-100 (Citrates de Sildénafile Coprimés)

Insuffisants rénaux

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

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

Insuffisants hépatiques

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

Population pédiatrique

Le Sildénafile n'est pas indiqué chez les personnes de moins de 18 ans.

Utilisation chez les patients prenant d'autres médicaments

A l'exclusion du ritonavir pour lequel l'association avec le Sildénafile n'est pas conseillée l'utilisation d'une dose initiale de 25 mg doit être envisagée chez les patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP3A4.

Afin de minimiser l'éventuelle survenue d'une hypotension orthostatique chez les patients recevant un traitement alpha-bloquant, les patients sous traitement alpha-bloquant doivent être stabilisés avant d'initier un traitement par sildénafile. De plus, une initiation du traitement par sildénafile à la dose de 25 mg doit être envisagée.

Mode d'administration

Voie orale.



Impact Health Care Pvt. Ltd.

210, Maharaja Aggarsain Complex, L.S.C No-7, sector-9 Rohini, Delhi-110085

SIDEGRA-100 (Citrates de Sildénafil Coprimés)

4.3 Contre-indications

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

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

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

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

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une histoire médicale et un examen physique doivent être entrepris pour diagnostiquer la dysfonction érectile et déterminer les causes sous-jacentes potentielles, avant d'envisager un traitement pharmacologique.

Facteurs de risque cardiovasculaire

Avant d'initier tout traitement de la dysfonction érectile, les médecins doivent tenir compte de l'état cardiovasculaire de leurs patients, car il existe un certain risque cardiaque associé à l'activité sexuelle. Le sildénafil a des propriétés vasodilatatrices, entraînant des baisses légères et transitoires de la pression artérielle (voir rubrique 5.1).



Impact Health Care Pvt. Ltd.

210, Maharaja Aggarsain Complex, L.S.C No-7, sector-9 Rohini, Delhi-110085

SIDEGRA-100 (Citrates de Sildénafil Coprimés)

Avant de prescrire du sildénafil, les médecins doivent soigneusement déterminer si leurs patients atteints de certaines affections sous-jacentes pourraient être affectés par de tels effets vasodilatateurs, en particulier en association avec une activité sexuelle. Les patients présentant une sensibilité accrue aux vasodilatateurs comprennent ceux présentant une obstruction de l'éjection ventriculaire gauche (par exemple, une sténose aortique, une cardiomyopathie obstructive hypertrophique) ou ceux présentant le syndrome rare d'atrophie multisystématisée se manifestant par une altération sévère du contrôle autonome de la pression artérielle.

Le sildénafil potentialise l'effet hypotenseur des nitrates (voir rubrique 4.3).

Des événements cardiovasculaires graves, y compris infarctus du myocarde, angor instable, mort cardiaque subite, arythmie ventriculaire, hémorragie cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire, hypertension et hypotension ont été rapportés après commercialisation en association temporelle avec l'utilisation de sildénafil. La plupart de ces patients, mais pas tous, avaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants. De nombreux événements se sont produits pendant ou peu de temps après un rapport sexuel et quelques-uns se sont produits peu de temps après l'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 agents pour le traitement de la dysfonction érectile, y compris le sildénafil, doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une déformation anatomique du pénis (comme une angulation, une fibrose caverneuse ou la maladie de La Peyronie), ou chez les patients qui ont des conditions qui peuvent les prédisposer au priapisme (comme comme la drépanocytose, le myélome multiple ou la leucémie).

Des érections prolongées et du priapisme ont été rapportés avec le sildénafil depuis la commercialisation. En cas d'érection qui persiste pendant plus de 4 heures, le patient doit consulter immédiatement un médecin. Si le priapisme n'est pas traité immédiatement, des dommages aux tissus péniens et une perte permanente de puissance pourraient en résulter.

Utilisation concomitante avec d'autres inhibiteurs de la PDE5 ou d'autres traitements de la dysfonction érectile . Par conséquent, l'utilisation de telles combinaisons n'est pas recommandée.

Effets sur la vision

Des cas de troubles visuels ont été rapportés spontanément en rapport avec la prise de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5 (voir rubrique 4.8). Des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique, une affection rare, ont été rapportés spontanément et dans une étude observationnelle en rapport avec la prise de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5 (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, ils doivent arrêter de prendre du sildénafil et consulter immédiatement un médecin (voir rubrique 4.3).



Impact Health Care Pvt. Ltd.

210, Maharaja Aggarsain Complex, L.S.C No-7, sector-9 Rohini, Delhi-110085

SIDEGRA-100 (Citrates de Sildénafile Coprimés)

Utilisation concomitante avec le ritonavir

La co-administration de sildénafile avec le ritonavir est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Utilisation concomitante avec des alpha-bloquants

La prudence est recommandée lorsque le sildénafile est administré à des patients prenant un alpha-bloquant, car la co-administration peut entraîner une hypotension symptomatique chez quelques individus sensibles (voir rubrique 4.5). Ceci est le plus susceptible de se produire dans les 4 heures suivant l'administration du sildénafile. Afin de minimiser le risque de développer une hypotension orthostatique, les patients doivent être stables sur le plan hémodynamique sous traitement alpha-bloquant avant de commencer le traitement par sildénafile. L'initiation du sildénafile à la dose de 25 mg doit être envisagée (voir rubrique 4.2). De plus, les médecins doivent conseiller aux patients ce qu'il faut faire en cas de symptômes d'hypotension posturale.

Effet sur le saignement

Des études sur des plaquettes humaines indiquent que le sildénafile potentialise l'effet antiagrégant du nitroprussiate de sodium in vitro. Il n'y a pas d'information sur l'innocuité de l'administration de sildénafile aux patients souffrant de troubles hémorragiques ou d'ulcère peptique actif. Par conséquent, le sildénafile ne doit être administré à ces patients qu'après une évaluation soignée du rapport bénéfice/risque.

Le pelliculage du comprimé de Sildénafile contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Femmes

Le sildénafile n'est pas indiqué chez les femmes.

Le sildénafile contient du sodium.

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

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

Effets d'autres médicaments sur le sildénafile

Études in vitro :

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



Impact Health Care Pvt. Ltd.

210, Maharaja Aggarsain Complex, L.S.C No-7, sector-9 Rohini, Delhi-110085

SIDEGRA-100 (Citrates de Sildénafil Coprimés)

Études in vivo :

L'analyse pharmacocinétique de population des données des essais cliniques a indiqué une réduction de la clairance du sildénafil lorsqu'il est co-administré avec des inhibiteurs du CYP3A4 (tels que le kétoconazole, l'érythromycine, la cimétidine). Bien qu'aucune augmentation de l'incidence des événements indésirables n'ait été observée chez ces patients, lorsque le sildénafil est administré en concomitance avec des inhibiteurs du CYP3A4, une dose initiale de 25 mg doit être envisagée.

La co-administration du ritonavir, un inhibiteur de la protéase du VIH, qui est un inhibiteur P450 très puissant, à l'état d'équilibre (500 mg deux fois par jour) avec du sildénafil (dose unique de 100 mg) a entraîné une augmentation de 300 % (4 fois) de la C_{max} du sildénafil et une augmentation de 1 000 % (11 fois) d'augmentation de l'ASC plasmatique du sildénafil. À 24 heures, les taux plasmatiques de sildénafil étaient toujours d'environ 200 ng/ml, contre environ 5 ng/ml lorsque le sildénafil était administré seul. Ceci est cohérent avec les effets marqués du ritonavir sur une large gamme de substrats P450. Le sildénafil n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du ritonavir. Sur la base de ces résultats pharmacocinétiques, la co-administration de sildénafil avec le ritonavir n'est pas conseillée (voir rubrique 4.4) et dans tous les cas, la dose maximale de sildénafil ne doit en aucun cas dépasser 25 mg dans les 48 heures.

La co-administration du saquinavir, un inhibiteur de la protéase du VIH, un inhibiteur du CYP3A4, à l'état d'équilibre (1200 mg trois fois par jour) avec du sildénafil (dose unique de 100 mg) 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 eu aucun 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), il y a eu une augmentation de 182 % de l'exposition systémique (ASC) du sildénafil. Chez des volontaires masculins sains normaux, il n'y avait aucune preuve d'un effet de l'azithromycine (500 mg par jour pendant 3 jours) sur l'ASC, la C_{max}, le T_{max}, la constante du taux d'élimination ou la demi-vie ultérieure du sildénafil ou de son principal métabolite circulant. 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 est co-administrée avec du sildénafil (50 mg) à des volontaires sains.



Impact Health Care Pvt. Ltd.

210, Maharaja Aggarsain Complex, L.S.C No-7, sector-9 Rohini, Delhi-110085

SIDEGRA-100 (Citrates de Sildénafil Coprimés)

Le jus de pamplemousse est un faible inhibiteur du métabolisme de la paroi intestinale du CYP3A4 et peut entraîner une légère augmentation des taux plasmatiques de sildénafil. Des doses uniques d'antiacide (hydroxyde de magnésium/hydroxyde d'aluminium) n'ont pas affecté la biodisponibilité du sildénafil.

Bien qu'aucune étude d'interaction spécifique n'ait été menée 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 en inhibiteurs du CYP2C9 (tels que le tolbutamide, la warfarine, la phénytoïne), les inhibiteurs du CYP2D6 (tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les tricycliques antidépresseurs), les diurétiques thiazidiques et apparentés, les diurétiques d'épargne de l'anse et du potassium, 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 chez des volontaires sains de sexe masculin, la co-administration de l'antagoniste de l'endothéline, le bosentan (un inducteur du CYP3A4 [modéré], du CYP2C9 et éventuellement du CYP2C19) à l'état d'équilibre (125 mg deux fois par jour) avec le sildénafil à l'état d'équilibre (80 mg trois fois par jour) a entraîné une diminution de 62,6 % et 55,4 % de l'ASC et de la Cmax 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 de canal potassique et de nitrate. En raison du composant nitrate, il peut entraîner une interaction grave avec le sildénafil.

Effets du sildénafil sur d'autres médicaments

Études in vitro :

Le sildénafil est un faible inhibiteur des isoformes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 du cytochrome P450 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Compte tenu des concentrations plasmatiques maximales de sildénafil d'environ $1 \mu M$ après les doses recommandées, il est peu probable que le sildénafil modifie la clairance des substrats de ces isoenzymes.

Il n'y a pas de données sur l'interaction du sildénafil et des inhibiteurs non spécifiques de la phosphodiesterase tels que la théophylline ou le dipyridamole.



Impact Health Care Pvt. Ltd.

210, Maharaja Aggarsain Complex, L.S.C No-7, sector-9 Rohini, Delhi-110085

SIDEGRA-100 (Citrates de Sildénafil Coprimés)

Études in vivo :

Conformément à ses effets connus sur la voie de l'oxyde nitrique/cGMP (voir rubrique 5.1), il a été démontré que le sildénafil potentialise les effets hypotenseurs des nitrates, et sa co-administration avec des donneurs d'oxyde nitrique ou des nitrates sous quelque forme que ce soit est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Riociguat : des études précliniques ont montré un effet hypotenseur systémique additif lorsque les inhibiteurs de la PDE5 étaient associés au riociguat. Dans des études cliniques, il a été démontré que le riociguat augmentait les effets hypotenseurs des inhibiteurs de la PDE5. Il n'y avait aucune preuve d'effet clinique favorable de l'association dans la population étudiée. L'utilisation concomitante de riociguat avec des inhibiteurs de la PDE5, y compris le sildénafil, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante de sildénafil à des patients sous traitement alpha-bloquant peut entraîner une hypotension symptomatique chez quelques individus sensibles. Ceci est le plus susceptible de se produire dans les 4 heures suivant l'administration du sildénafil (voir rubriques 4.2 et 4.4). Dans trois études spécifiques sur les interactions médicamenteuses, l'alpha-bloquant doxazosine (4 mg et 8 mg) et le sildénafil (25 mg, 50 mg ou 100 mg) ont été administrés simultanément à des patients atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) stabilisée par un traitement à la doxazosine. Dans ces populations étudiées, des réductions supplémentaires moyennes de la pression artérielle en décubitus dorsal 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 observés. Lorsque le sildénafil et la doxazosine ont été administrés simultanément à des patients stabilisés sous traitement par la doxazosine, de rares cas de patients ayant présenté une hypotension orthostatique symptomatique ont été rapportés. Ces rapports comprenaient des étourdissements et des étourdissements, mais pas de syncope.

Aucune interaction significative n'a été mise en évidence lorsque le sildénafil (50 mg) était co-administré avec le tolbutamide (250 mg) ou la warfarine (40 mg), tous deux métabolisés par le CYP2C9.

Le sildénafil (50 mg) n'a pas potentialisé l'augmentation du temps de saignement causée 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 avec un taux d'alcoolémie maximal moyen de 80 mg/dl.



Impact Health Care Pvt. Ltd.

210, Maharaja Aggarsain Complex, L.S.C No-7, sector-9 Rohini, Delhi-110085

SIDEGRA-100 (Citrates de Sildénafil Coprimés)

Mise en commun des classes suivantes de médicaments antihypertenseurs ; les diurétiques, les bêta-bloquants, les inhibiteurs de l'ECA, les antagonistes de l'angiotensine II, les médicaments antihypertenseurs (vasodilatateurs et à action centrale), les inhibiteurs des neurones adrénergiques, les inhibiteurs calciques et les alpha-bloquants, n'ont montré aucune différence dans le profil des effets indésirables chez les patients prenant du sildénafil par rapport au traitement placebo. Dans une étude d'interaction spécifique, où le sildénafil (100 mg) a été co-administré avec l'amlodipine chez des patients hypertendus, il y a eu une réduction supplémentaire de la pression artérielle systolique en décubitus dorsal de 8 mmHg. 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 rubrique 5.1).

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 t.i.d.) a entraîné une augmentation de 49,8 % de l'ASC du bosentan et une augmentation de 42 % de la Cmax du bosentan (125 mg b.i.d.).

4.6 Grossesse et allaitement

Le sildénafil n'est pas indiqué chez les femmes.

Il n'y a aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes ou allaitantes.

Aucun effet indésirable n'a été retrouvé dans les études de reproduction chez le rat et le lapin après administration orale de sildénafil.

Il n'y avait pas d'effet sur la motilité des spermatozoïdes ou la morphologie après 50 doses orales uniques de sildénafil mg chez des volontaires sains

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

Le sildénafil peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Étant donné que des étourdissements et une altération de la vision ont été rapportés dans les essais cliniques avec le sildénafil, les patients doivent savoir comment ils réagissent au sildénafil avant de conduire ou d'utiliser des machines.



Impact Health Care Pvt. Ltd.

210, Maharaja Aggarsain Complex, L.S.C No-7, sector-9 Rohini, Delhi-110085

SIDEGRA-100 (Citrates de Sildénafil Coprimés)

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité de VIAGRA est basé sur 8691 patients ayant reçu les doses recommandées au cours de 67 essais cliniques contrôlés 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, troubles de la vision, congestion nasale, sensations vertigineuses et altération de la vision des couleurs.

Les effets indésirables rapportés au cours de la surveillance post-marketing concernent une période estimée à plus de 9 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.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Dans le tableau ci-dessous tous les effets indésirables cliniquement importants, apparus au cours des essais cliniques à une incidence plus importante que le placebo, sont listés par classes de systèmes d'organes et par fréquence (très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$)).

De plus, la fréquence des effets indésirables cliniquement importants rapportés après la mise sur le est incluse en tant que fréquence indéterminée.

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

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



Impact Health Care Pvt. Ltd.

210, Maharaja Aggarsain Complex, L.S.C No-7, sector-9 Rohini, Delhi-110085

SIDEGRA-100 (Citrates de Sildénafil Coprimés)

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensations vertigineuses
Peu fréquent	Somnolence, Hypoesthésie
Rare	Accident vasculaire cérébral, Syncope
Fréquence indéterminée	Accident ischémique transitoire, Crise d'épilepsie, Récidive de crise d'épilepsie
Affections oculaires	
Fréquent	Troubles visuels, Altération de la vision des couleurs
Peu fréquent	Atteintes conjonctivales, Troubles oculaires, Troubles lacrymaux, Autres troubles de l'œil
Fréquence indéterminée	Neuropathie optique ischémique antérieure non- artéritique (NOIAN), Occlusion vasculaire rétinienne, Altération du champ visuel
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige, acouphènes
Rare	Surdité
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations, Tachycardie
Rare	Infarctus du myocarde, Fibrillation auriculaire



Impact Health Care Pvt. Ltd.

210, Maharaja Aggarsain Complex, L.S.C No-7, sector-9 Rohini, Delhi-110085

SIDEGRA-100 (Citrates de Sildénafil Coprimés)

Fréquence indéterminée	Arythmie ventriculaire, Angor instable, Mort subite d'origine cardiaque
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées
Rare	Hypertension, Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	Congestion nasale
Rare	Epistaxis
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Dyspepsie
Peu fréquent	Vomissements, Nausée, Sécheresse de la bouche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Éruption cutanée
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson (SJS), syndrome de Lyell
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Hématurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	Hématospermie, Hémorragie du pénis
Fréquence indéterminée	Priapisme, Erection prolongée



Impact Health Care Pvt. Ltd.

210, Maharaja Aggarsain Complex, L.S.C No-7, sector-9 Rohini, Delhi-110085

SIDEGRA-100 (Citrates de Sildénafil Coprimés)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent	Douleur thoracique, Fatigue
--------------	-----------------------------

Investigations

Peu fréquent	Rythme cardiaque augmenté
--------------	---------------------------

Notification des effets indésirables suspectés

La notification des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet une surveillance continue de la balance bénéfice / risque du médicament.

4.9 Surdosage

Lors des études chez des volontaires recevant des doses uniques allant jusqu'à 800 mg, les effets indésirables étaient les mêmes qu'aux doses plus faibles, mais leur incidence et leur sévérité étaient accrues. Des doses de 200 mg n'apportent pas une efficacité supérieure, mais l'incidence des effets indésirables (céphalées, rougeur de la face, sensations vertigineuses, dyspepsie, congestion nasale, troubles de la vision) était augmentée. En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être mises en oeuvre 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 pour le dysfonctionnement érectile. Code ATC: G04B E03.

Mécanisme d'action

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

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



Impact Health Care Pvt. Ltd.

210, Maharaja Aggarsain Complex, L.S.C No-7, sector-9 Rohini, Delhi-110085

SIDEGRA-100 (Citrates de Sildénafile Coprimés)

Le sildénafile est un inhibiteur puissant et sélectif de la phosphodiésterase du type 5 (PDE5), spécifique de la GMPc, dans les corps caverneux ; c'est à cet endroit que la PDE5 est responsable de la dégradation de la GMPc. Le sildénafile a un site d'action périphérique sur les érections. Le sildénafile 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 sildénafile entraîne une augmentation des concentrations de GMPc dans les corps caverneux. Par conséquent, une stimulation sexuelle est nécessaire pour que le sildénafile produise ses effets pharmacologiques bénéfiques.

Effets pharmacodynamiques :

Des études in vitro ont montré que le sildénafile était sélectif pour la PDE5 qui est impliquée dans le processus érectile. Son effet est plus puissant sur la PDE5 que sur les autres phosphodiésterases connues. Il y a une sélectivité 10 fois plus importante par rapport à la PDE6, impliquée dans le processus de phototransduction de la rétine. Aux doses maximales recommandées, il y a une sélectivité de 80 fois par rapport à la PDE1 et de plus de 700 fois par rapport aux PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 et 11. En particulier, le sildénafile est plus de 4000 fois plus sélectif pour la PDE5 que pour la PDE3, l'isoforme de la phosphodiésterase spécifique de l'AMPc impliquée dans le contrôle de la contractilité cardiaque.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques:

Absorption :

Le sildénafile 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 à 63 %). Après administration orale de sildénafile, l'augmentation de l'ASC et de la Cmax est proportionnelle à la dose sur l'intervalle de dose recommandé (25- 100 mg).

Lorsque le sildénafile est pris avec de la nourriture, la vitesse d'absorption est diminuée, avec un allongement moyen du Tmax de 60 minutes et une baisse moyenne de la Cmax de 29 %.

Distribution :

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



Impact Health Care Pvt. Ltd.

210, Maharaja Aggarsain Complex, L.S.C No-7, sector-9 Rohini, Delhi-110085

SIDEGRA-100 (Citrates de Sildénafile Coprimés)

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

Biotransformation :

Le sildénafile est principalement éliminé par les isoenzymes microsomaux hépatiques CYP3A4 (voie principale) et CYP2C9 (voie secondaire). Le principal métabolite circulant est produit par N-déméthylation du sildénafile. Le profil de sélectivité de ce métabolite envers les phosphodiésterases est similaire à celui du sildénafile ; in vitro, sa puissance d'inhibition vis-à-vis de la PDE5 est environ la moitié de celle de la molécule mère. Les concentrations plasmatiques de ce métabolite représentent environ 40 % de celles du sildénafile. Ce métabolite N-déméthylé est ensuite lui-même métabolisé, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 4 heures.

Élimination :

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

Pharmacocinétique dans les groupes de patients particuliers

Personnes âgées

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

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



Impact Health Care Pvt. Ltd.

210, Maharaja Aggarsain Complex, L.S.C No-7, sector-9 Rohini, Delhi-110085

SIDEGRA-100 (Citrates de Sildénafil Coprimés)

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 était diminuée, entraînant une augmentation de l'ASC (84 %) et de la Cmax (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 sévères.

5.3 Données de sécurité précliniques

Pas effectué.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Micro Crystalline Cellulose Powder (Plain)IHS
Starch BP
Sodium Starch Glycollate (SSG) BP
Maize Starch (Starch for Paste)
Polyvinylpyrrolidone (PVPK.30 or Povidone K30)BP
Gelatin BP
Sodium Methyl Paraben BP
Sodium Propyl Paraben BP
Magnesium Stearate BP
Talcum BP
Colloidal Silicon Dioxide (Aerosil-200) BP
Purified Water BP
Hydroxypropyl Methycellulose (HPMC E15) BP
IPA (Isopropyl Alcohol)BP
Methylene Dichloride (MDC)BP
Polyethylene glycol (PEG-6000)USP
Red Oxide of Iron IHS

6.2 Incompatibilités

Non applicable.

6.3 Durée de vie

24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserve dans un endroit frais & sombre.

Potéger des rayons solaires

Garder les médicaments hors de la portée des enfants.



Impact Health Care Pvt. Ltd.

210, Maharaja Aggarsain Complex, L.S.C No-7, sector-9 Rohini, Delhi-110085

SIDEGRA-100 (Citrates de Sildénafil Coprimés)

6.5 Inscription sur une liste de substances toxiques

Sans objet

6.6 Nature et contenu du récipient

Une plaquette thermoformée contenant 4 comprimés emballés dans une boîte avec une notice.

Boîte de 1x4 comprimés.

6.7 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

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

Impact Health Care Pvt. Ltd

210, Maharaja Aggarsain Complex,

L.S.C n ° 7, secteur 9 de Rohini,

Delhi-110085, Inde

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

Encore à recevoir

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

--

10. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

25 Jan 2022

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I