



1. Nom du médicament

Kamagra CT (Sildénafil) 100 mg comprimés pelliculés

2. Composition qualitative et quantitative

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de sildénafil (sous forme de citrate de sildénafil).
Excipient à effet connu :

Chaque comprimé pelliculé de 100 mg contient 7,3 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir section 6.1.

3. Forme pharmaceutique

Comprimés à croquer non enrobés, de couleur orange clair à orange, en forme de losange, portant le logo "ap" d'un côté et "KGR 100" de l'autre, avec un léger aspect marbré.

4. Particularités cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Le sildénafil est indiqué chez les hommes adultes souffrant de dysfonction érectile, c'est-à-dire l'incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection pénienne suffisante pour une performance sexuelle satisfaisante.

Pour que le sildénafil soit efficace, une stimulation sexuelle est nécessaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Utilisation chez les adultes

La dose recommandée est de 50 mg, à prendre selon les besoins environ une heure avant l'activité sexuelle. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être augmentée à 100 mg ou diminuée à 25 mg. La dose maximale recommandée est de 100 mg. La fréquence d'administration maximale recommandée est d'une fois par jour. Si le sildénafil est pris avec de la nourriture, le début de l'activité peut être retardé par rapport à l'état de jeûne (voir section 5.2).

Populations particulières

Personnes âgées

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients âgés (≥ 65 ans).

Insuffisance rénale

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

Étant donné que la clairance du sildénafil est réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min), une dose de 25 mg doit être envisagée. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être augmentée progressivement à 50 mg et 100 mg si nécessaire.

Insuffisance hépatique La clairance du sildénafil étant réduite chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique (par exemple, cirrhose), une dose de 25 mg doit être envisagée. En

fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être augmentée progressivement à 50 mg et 100 mg si nécessaire.

Population pédiatrique

Le sildénafil n'est pas indiqué pour les personnes âgées de moins de 18 ans.

Utilisation chez les patients prenant d'autres médicaments

À l'exception du ritonavir pour lequel l'administration concomitante avec le sildénafil n'est pas conseillée (voir section 4.4), une dose initiale de 25 mg doit être envisagée chez les patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP3A4 (voir section 4.5).

Afin de minimiser le risque de développer une hypotension orthostatique chez les patients recevant un traitement par alpha-bloquant, il convient de stabiliser le traitement par alpha-bloquant avant d'initier le traitement par le sildénafil. En outre, l'instauration du sildénafil à une dose de 25 mg doit être envisagée (voir sections 4.4 et 4.5).

Mode d'administration Utilisation par voie orale.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients énumérés à la section 6. 1.. Conformément à ses effets connus sur la voie de l'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 par conséquent contre-indiquée.

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la PDE5, 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).

Le sildénafil est contre-indiqué chez les patients présentant une perte de vision d'un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NAION), que cet épisode soit lié ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la PDE5 (voir rubrique 4.4).

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

4.4 Avertissements spéciaux 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 souffrant 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 notamment ceux qui souffrent d'une obstruction de l'écoulement du ventricule gauche (par ex.

sténose, cardiomyopathie obstructive hypertrophique), ou ceux atteints du syndrome rare de l'atrophie multisystémique se manifestant par une altération sévère du contrôle autonome de la pression artérielle.

Le sildénafil potentialise l'effet hypotenseur des dérivés nitrés (voir section 4.3).

Des événements cardiovasculaires graves, y compris infarctus du myocarde, angor instable, mort subite d'origine cardiaque, arythmie ventriculaire, hémorragie cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire, hypertension et hypotension, 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 s'étant produits pendant ou peu après les rapports sexuels et quelques-uns ont été rapportés comme s'étant produits peu de temps 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 pendant 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 PDE5 ou d'autres traitements de la dysfonction érectile La sécurité et l'efficacité des associations de sildénafil avec d'autres inhibiteurs de la PDE5, ou d'autres traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) contenant du sildénafil (REVATIO), ou d'autres traitements de la dysfonction érectile n'ont pas été étudiées. Par conséquent, l'utilisation de telles associations n'est 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 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 d'observation en relation avec la prise de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5 (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés qu'en cas de déficience visuelle soudaine, ils doivent arrêter de prendre le sildénafil et consulter immédiatement un médecin (voir section 4.3).

Utilisation concomitante avec le ritonavir

L'administration concomitante de sildénafil et de ritonavir est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Utilisation concomitante avec des alpha-bloquants

La prudence est de mise lorsque le sildénafil est administré à des patients prenant un alpha-bloquant, car la coadministration peut entraîner une hypotension symptomatique chez quelques personnes sensibles (voir section 4.5). Ce phénomène est le plus susceptible de se produire dans les 4 heures suivant l'administration du sildénafil. Afin de minimiser le risque de développer une hypotension orthostatique, les patients doivent être hémodynamiquement stables sous traitement alpha-bloquant avant d'entamer le traitement par le sildénafil. L'instauration du sildénafil 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 sildénafil potentialise l'effet antiagrégant

du nitroprussiate de sodium *in vitro*. Il n'existe pas d'informations sur la sécurité de l'administration du sildénafil à des patients atteints de cancer du sein.

les patients présentant des troubles de la coagulation ou une ulcération gastroduodénale active. Par conséquent, le sildénafil ne doit être administré à ces patients qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfique/risque.

L'enrobage du comprimé de sildénafil contient du lactose. Les patients souffrant de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience totale en lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Les femmes

Le sildénafil n'est pas indiqué chez les femmes.

Le sildénafil contient du sodium.

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

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction Effets d'autres médicaments sur le sildénafil

Études *in vitro* :

Le métabolisme du sildénafil 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 sildénafil et les inducteurs de ces isoenzymes peuvent augmenter la clairance du sildénafil.

Études *in vivo* :

L'analyse pharmacocinétique de population des données des essais cliniques a indiqué une réduction de la clairance du sildénafil 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, il convient d'envisager une dose initiale de 25 mg lorsque le sildénafil est administré en même temps que des inhibiteurs du CYP3A4.

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 sildénafil (100 mg en dose unique) a entraîné une augmentation de 300 % (4 fois) de la Cmax du sildénafil et une augmentation de 1 000 % (11 fois) de l'ASC du sildénafil dans le plasma. Après 24 heures, les concentrations plasmatiques de sildénafil étaient encore 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 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 Cmax 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 de 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 Cmax, le Tmax, 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 des augmentations modestes 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 des médicaments concomitants sur la pharmacocinétique du sildénafil lorsqu'ils sont regroupés en tant qu'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 sa composante 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 (IC₅₀ >150 µM). Compte tenu des concentrations plasmatiques maximales de sildénafil d'environ 1 µM après les doses recommandées, il est peu probable que le sildénafil modifie la clairance des substrats de ces isoenzymes.

Il n'existe pas de données sur l'interaction entre le sildénafil 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 GMP (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 ou des nitrates sous quelque forme que ce soit est par conséquent contre-indiquée (voir section 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 PDE5. 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 PDE5, y compris le sildénafil, est contre-indiquée (voir section 4.3).

L'administration concomitante de sildénafil 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 sildénafil (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 sildénafil (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, des réductions supplémentaires moyennes de la pression artérielle en décubitus 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

Lors de l'administration simultanée de sildénafil et de doxazosine à des patients dont l'état était stabilisé par un traitement à la doxazosine, 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 sildénafil (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-adréno-récepteurs, 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 dorsal. 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).

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.).

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 les patients traités par sacubitril/valsartan.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Le sildénafil n'est pas indiqué chez 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.

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 5.1).

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

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

Des vertiges et des troubles de la vision ayant été rapportés lors d'essais cliniques avec le sildénafil, les patients doivent savoir comment ils réagissent au sildénafil avant de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

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

système, classe d'organe et fréquence Très fréquents

(≥1/10), commun (≥1/100 à <1/10), peu commun (≥1/1 000 à <1/100), rare (≥1/10 000 à <1/100), rare (≥1/10 000 à <1/100), peu commun (≥1/1 000 à <1/100), rare (≥1/10 000 à <1/100), <1/1,000).

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

Classe SystemOrgan	Très fréquent (≥ 1/10)	Communs (≥ <1/10) et	Peu courant (≥ <1/100) et	Rare (≥ <1/1000) et
Infections et infestations			Rhinite	
Troubles de l'immunité			Hypersensibilité	
Troubles du système nerveux	Maux de tête	Vertiges	Somnolence, hypoesthésie	Accident vasculaire cérébral, Attaque trans-ischémique, Crise d'épilepsie,* Récidive des crises*, Syncope
Troubles oculaires		Visuel trouble, distorsions**, Troubles visuels, Vision brouillée	Larmoiement, troubles***, Douleur oculaire, Photophobie, Photopsie, Hyperémie oculaire, Luminosité visuelle, Conjonctivite	Non-artéritique sur ischémique optique (NAION),* Rétine, occlusion,* Hémorragie rétinienne, Artériosclérotique rétinopathie, Trouble de la rétine, Glaucome, Défaut du champ visuel, Diplopie, Diminution de l'acuité visuelle, La myopie, Asthénopie, Flotteurs vitréens, Trouble de l'iris, Mydriase, Vision Halo, Œdème oculaire, Gonflement des yeux, Troubles oculaires,

		Conjonctive hyperémie, Irritation des yeux,
--	--	---

				Sensation anormale dans l'œil, Œdème des paupières, décoloration sclérale
Troubles de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges, acouphènes	Surdité
Troubles cardiaques			Tachycardie, palpitations	Mort subite du cœur [*] , Infarctus du myocarde, arythmie ventriculaire, [*] Fibrillation auriculaire, Angine de poitrine instable
Troubles vasculaires		Bouffées de chaleur, Bouffées de chaleur	Hypertension, Hypotension	
Respiratoire, thoracique et médiastinal troubles		Congestion nasale	Épistaxis, congestion sinusale	Gorge serrée, Œdème nasal, Sécheresse nasale
Troubles gastro-intestinaux		Nausées, dyspepsie	Reflux gastro-œsophagien, Vomissements, douleur abdominale supérieure, Bouche sèche	Hypoesthésie orale
Peau et troubles du tissu sous-cutané			Éruption	Syndrome de Stevens-Johnson (SJS), [*] Syndrome épidermique toxique (ECT) Nécrolyse (TEN) [*]
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif			Myalgie, Douleur dans les extrémités	
Troubles rénaux et urinaires			Hématurie	
Troubles du système reproductif et du système				Hémorragie pénienne, priapisme [*] , hématospermie, Augmentation de l'érection

Troubles généraux et conditions du site de l'administration			Douleur thoracique, Fatigue, Sensation de chaleur	Irritabilité
Enquêtes			Fréquence cardiaque accrue	

4.9 Surdose

Dans les études sur des volontaires ayant reçu des doses uniques 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 (maux de tête, 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 : G04B E03.

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 phosphodiésterase de type 5 (PDE5) spécifique du GMPc dans les corps caverneux, où la PDE5 est responsable de la dégradation du GMPc. Le sildénafil a un site d'action périphérique sur les érections. Le sildénafil 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/cGMP est activée, comme c'est le cas lors d'une stimulation sexuelle, l'inhibition de la PDE5 par le sildénafil entraîne une augmentation des taux de GMPc dans les corps caverneux. Par conséquent, la stimulation sexuelle est nécessaire pour que le sildénafil produise les effets pharmacologiques bénéfiques escomptés.

Effets pharmacodynamiques

Des études *in vitro* ont montré que le sildénafil est sélectif pour la PDE5, qui est impliquée dans le processus d'érection. Son effet est plus puissant sur la PDE5 que sur les autres phosphodiésterases connues. La sélectivité est 10 fois supérieure à celle de la PDE6, qui intervient dans la voie de phototransduction de la rétine. Aux doses maximales recommandées, la sélectivité est 80 fois supérieure à celle de la PDE1 et 700 fois supérieure à celle des PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 et 11. En particulier, le sildénafil présente une sélectivité de plus de 4 000 fois pour la PDE5 par rapport à la PDE3, l'isoforme de la phosphodiésterase 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 sildénafil peut produire une érection en réponse à une stimulation sexuelle. Dans une étude de pléthysmographie pénienne (RigiScan) réalisée 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 sildénafil. Dans une étude RigiScan distincte, le sildénafil était encore capable de produire une érection en réponse à une stimulation sexuelle 4 à 5 heures après la prise.

Le sildénafil provoque 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 sildénafil 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 sildénafil, probablement dus à l'augmentation des niveaux de GMPc dans les muscles lisses vasculaires. Des doses orales uniques de sildénafil 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 sildénafil chez 14 patients atteints d'une maladie coronarienne 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 référence. La pression artérielle systolique pulmonaire moyenne a diminué de 9 %. Le sildénafil n'a pas eu d'effet sur le débit cardiaque et n'a pas entravé 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 1 heure après une dose de 100 mg, aucun effet n'étant évident 2 heures après la dose. Le mécanisme supposé de cette modification de la discrimination des couleurs est lié à l'inhibition de la PDE6, 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 (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).

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 4.6).

Plus d'informations sur les essais cliniques

Au cours 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 : patients ayant subi une chirurgie pelvienne, patients ayant reçu une radiothérapie, patients souffrant d'une grave insuffisance rénale ou hépatique et patients souffrant de certaines maladies cardiovasculaires (voir section 4.3).

Dans les études à dose fixe, les proportions de patients déclarant que le traitement a amélioré leurs érections étaient de 62 % (25 mg), 74 % (50 mg) et 82 % (100 mg), contre 25 % pour le 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 (61 %), prostatectomie radicale (43 %), lésions de la moelle épinière (83 %), dépression (75 %). La sécurité et l'efficacité du sildénafile ont été maintenues dans les études à long terme.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a levé l'obligation de soumettre les résultats des études sur le sildénafile dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique pour le traitement de la dysfonction érectile. Voir

4.2 pour des informations sur l'utilisation pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le sildénafile 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 sildénafile, l'ASC et la C_{max} augmentent proportionnellement à la dose dans l'intervalle des doses recommandées (25-100 mg).

Lorsque le sildénafile 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 (V_d) moyen du sildénafile à l'état d'équilibre 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 sildénafile est d'environ 440 ng/ml (CV 40 %). Comme le sildénafile (et son principal métabolite N- desméthyl circulant) est lié à 96 % aux protéines plasmatiques, la concentration plasmatique libre maximale moyenne du sildénafile est de 18 ng/ml (38 nM). La liaison aux protéines est indépendante des concentrations totales de médicament.

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

Biotransformation

Le sildénafile 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 sildénafile. Ce métabolite présente un profil de sélectivité de la phosphodiesterase similaire à celui du sildénafile et une activité in vitro pour la PDE5 d'environ 50 % par rapport à la molécule mère. Les concentrations plasmatiques de ce métabolite sont d'environ 40 % de celles observées pour le sildénafile. Le métabolite N-desméthyl est ensuite métabolisé, avec une demi-vie terminale d'environ 4 heures.

Élimination

La clairance corporelle totale du sildénafile est de 41 l/h, avec une demi-vie en phase terminale de 3 à 5 h. Après administration orale ou intraveineuse, le sildénafile 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 sildénafile, ce qui s'est traduit par des concentrations plasmatiques de sildénafile et du métabolite N-desméthyl actif supérieures d'environ 90 % à celles observées chez des 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 sildénafile 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 Cmax 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 Cmax 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 Cmax 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, ce qui a entraîné des augmentations de l'ASC (84 %) et de la Cmax (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. Particularités pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières pour le stockage

Ce médicament ne nécessite pas de conditions de conservation particulières.

6.5 Nature et contenu du conteneur

Alu- PVC/PVdC blister (1 x 4's)

6.6 Précautions particulières pour l'élimination et autres manipulations

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

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Ajanta Pharma Limited
Ajanta House, Charkop, Kandivli (W), Mumbai 400067

Inde