

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**SILDENAFIL ACCORD 100 mg, comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sildénafil (sous forme de citrate)..... 100 mg

Pour un comprimé pelliculé

Excipient(s) à effet notoire : 1,2 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés bleus, en forme d'amande, biconvexes, avec « 100 » gravé sur une face et sans inscription sur l'autre face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des hommes présentant des troubles de l'érection, c'est-à-dire une incapacité à obtenir ou à maintenir une érection suffisante du pénis pour une activité sexuelle satisfaisante.

Une stimulation sexuelle est requise pour que SILDENAFIL ACCORD soit efficace.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Utilisation chez l'adulte:

La dose recommandée est de 50 mg à prendre selon les besoins, environ une heure 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 SILDENAFIL ACCORD est pris avec de la nourriture, son action peut être retardée par rapport à une prise à jeun ([voir rubrique 5.2](#)).

#### Populations particulières

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

Les recommandations posologiques décrites au paragraphe « Utilisation chez l'adulte » s'appliquent aux patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la

créatinine = 30 - 80 mL/min).

La clairance du sildénafil 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.

Insuffisance hépatique

La clairance du sildénafil 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

SILDENAFIL ACCORD 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 la coadministration avec le sildénafil est déconseillée ([voir rubrique 4.4](#)), l'utilisation d'une dose initiale de 25 mg doit être envisagée chez les patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP3A4 ([voir rubrique 4.5](#)).

Afin de minimiser l'éventuelle survenue d'une hypotension orthostatique chez les patients recevant un traitement alpha-bloquant, les patients sous traitement alpha-bloquants doivent être stabilisés avant d'initier un traitement par sildénafil. De plus, une initiation du traitement par sildénafil à une dose de 25 mg doit être envisagée ([voir rubriques 4.4 et 4.5](#)).

### Mode d'administration

Voie orale.

### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Compte-tenu de la connaissance de son mode d'action au niveau de la voie monoxyde d'azote /guanosine monophosphate cyclique (GMPc) ([voir rubrique 5.1](#)), il a été mis en évidence une potentialisation des effets hypotenseurs des dérivés nitrés par le sildénafil; son administration concomitante avec des donneurs de monoxyde d'azote (comme le nitrite d'amyle) ou les dérivés nitrés sous quelque forme que ce soit est donc contre-indiquée.

L'administration concomitante d'inhibiteurs de PDE5, tel que le sildénafil, avec les stimulateurs de la guanylate cyclase, tel que le riociguat, est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension symptomatique ([voir rubrique 4.5](#)).

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

SILDENAFIL ACCORD est contre-indiqué chez les patients ayant une perte de la vision d'un œil 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 et son utilisation est par conséquent contre-indiquée chez ces patients: insuffisance hépatique sévère, hypotension (pression artérielle <90/50 mm Hg), antécédents récents d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde et troubles rétinien dégénératifs héréditaires connus tels

que la rétinite pigmentaire (une minorité de ces patients présentent des troubles génétiques des phosphodiésterases rétiniennes).

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

On pratique une anamnèse et un examen clinique afin de diagnostiquer le trouble de l'érection et d'en déterminer les causes sous-jacentes potentielles, avant d'envisager un traitement médicamenteux.

##### **Facteurs de risque cardiovasculaire**

Avant d'instaurer un traitement des troubles de l'érection, les médecins doivent examiner la fonction cardiovasculaire de leurs patients, dans la mesure où toute activité sexuelle comporte un risque cardiaque. Le sildénafil a des propriétés vasodilatatrices entraînant des diminutions légères et transitoires de la pression artérielle ([voir rubrique 5.1](#)). Avant de prescrire le sildénafil, les médecins doivent évaluer soigneusement le risque potentiel chez les patients susceptibles de présenter certaines maladies sous-jacentes, d'être affectés par ces effets vasodilatateurs, en particulier lors de l'activité sexuelle. Les patients dont la sensibilité aux vasodilatateurs est accrue sont ceux qui présentent un obstacle à l'éjection au niveau du ventricule gauche (par ex., sténose de l'aorte, cardiomyopathie obstructive hypertrophique), ou encore le syndrome rare d'atrophie systémique multiple, lequel se manifeste par une insuffisance grave du contrôle autonome de la pression artérielle.

SILDENAFIL ACCORD potentialisation les effets hypotenseurs des dérivés nitrés ([voir rubrique 4.3](#)).

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

La plupart de ces patients, mais pas tous, présentaient des facteurs de risque cardiovasculaires préexistants. De nombreux événements ont été rapportés comme s'étant produits au cours ou peu de temps après un rapport sexuel, et quelques-uns comme s'étant produit peu après l'utilisation de SILDENAFIL ACCORD sans activité sexuelle. Il n'est pas possible de déterminer si ces événements sont directement liés à ces facteurs ou à d'autres facteurs.

##### **Priapisme**

Les médicaments traitant les troubles de l'érection, y compris le sildénafil, doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une malformation anatomique du pénis (comme une angulation, une sclérose des corps caverneux ou la maladie de La Peyronie), ou chez les patients présentant des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme (comme la drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie).

Des cas d'érection prolongée et de priapisme ont été rapportés depuis la commercialisation chez les patients recevant du sildénafil. Si une érection dure plus de 4 heures, le patient doit immédiatement demander une aide médicale. Si le priapisme n'est pas traité immédiatement, il peut en résulter des lésions du tissu pénien et une impuissance permanente.

##### **Utilisation concomitante avec d'autres inhibiteurs de la PDE5 ou d'autres traitements des troubles de l'érection**

La tolérance et l'efficacité de l'association du sildénafil avec d'autres inhibiteurs de la PDE5, d'autres traitements pour une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) contenant du sildénafil (REVATIO) ou d'autres traitements des troubles érectiles n'ont pas été étudiées. Il n'est donc pas recommandé de recourir à de telles associations.

##### **Effets sur la vision**

Des cas d'anomalies visuelles ont été rapportés spontanément suite à la prise de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5 ([voir rubrique 4.8](#)). Des cas de neuropathie optique ischémique

antérieure non artéritique, une maladie rare, ont été rapportés spontanément dans le cadre d'une étude observationnelle suite à la prise de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5 (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être avertis qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, quelle qu'elle soit, ils doivent arrêter la prise de SILDENAFIL ACCORD et consulter immédiatement un médecin (voir rubrique 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 les alpha-bloquants**

La prudence est recommandée lorsque sildénafil est administré à des patients prenant un alpha-bloquant, car il se peut que l'administration concomitante entraîne une hypotension symptomatique chez un faible nombre de sujet sensibles ([voir rubrique 4.5](#)). Ceci survient le plus souvent dans les 4 heures suivant la prise de sildénafil. Afin de minimiser l'éventuelle survenue d'une hypotension orthostatique, les patients sous traitement alpha-bloquant doivent être stables sur le plan hémodynamique avant d'initier un traitement par sildénafil. Une initiation du traitement à la dose de 25 mg doit être envisagée ([voir rubrique 4.2](#)). Par ailleurs, les médecins doivent avertir leurs patients de la conduite à tenir en cas de symptômes d'hypotension orthostatique.

#### **Effets sur le saignement**

Des études sur les plaquettes sanguines humaines montrent que le sildénafil potentialise l'effet antiagrégant du nitroprussiate de sodium in vitro. Il n'existe pas de données sur la tolérance de l'administration du sildénafil à des patients présentant des troubles hémorragiques ou un ulcère gastro-duodéal évolutif. Le sildénafil ne doit donc être administré chez ces patients qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice-risque.

Excipients Le pelliculage du comprimé de SILDENAFIL ACCORD contient du lactose. Par conséquent, SILDENAFIL ACCORD ne doit pas être administré chez les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose.

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

#### **Femmes**

SILDENAFIL ACCORD n'est pas indiqué chez la femme.

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### **Effets d'autres médicaments sur le sildénafil**

Etudes in vitro:

Le métabolisme du sildénafil fait principalement intervenir les isoenzymes 3A4 (voie principale) et C29 (voie secondaire) du cytochrome P450 (CYP).

Donc, les inhibiteurs de ces isoenzymes peuvent diminuer la clairance du sildénafil et les inducteurs de ces isoenzymes peuvent augmenter la clairance du sildénafil.

Etudes in vivo:

L'analyse pharmacocinétique de population des données issues des essais cliniques a montré une diminution de la clairance du sildénafil lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 (tels que le kétoconazole, l'érythromycine, la cimétidine). Bien que l'incidence des effets indésirables n'ait pas été augmentée chez ces patients, lors de l'administration concomitante de sildénafil et d'inhibiteurs du CYP3A4, une posologie initiale de 25 mg doit être envisagée.

L'administration concomitante de 100 mg de sildénafil en prise unique et de l'antiprotéase ritonavir, un inhibiteur très puissant du cytochrome P450, à l'état d'équilibre (500 mg deux fois par jour), a entraîné une augmentation de 300 % (4 fois) de la C<sub>max</sub> du sildénafil et une augmentation de 1000 % (11 fois) de l'ASC plasmatique du sildénafil. A 24 heures, les

concentrations plasmatiques de sildénafil étaient d'environ 200 ng/ml, alors qu'elles étaient d'environ 5 ng/ml lorsque le sildénafil était administré seul. Ceci est en accord avec les effets marqués du ritonavir sur un grand nombre de substrats du cytochrome P450. Le sildénafil n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du ritonavir. Au regard de ces résultats pharmacocinétiques, l'administration concomitante de sildénafil et de ritonavir n'est pas recommandée ([voir rubrique 4.4](#)) et en aucun cas la dose maximale de sildénafil ne doit dépasser 25 mg en 48 heures.

L'administration concomitante de 100 mg de sildénafil en prise unique et de l'antiprotéase saquinavir, un inhibiteur du CYP3A4, à l'état d'équilibre (1200 mg trois fois par jour), a entraîné une augmentation de 140 % de la C<sub>max</sub> du sildénafil et une augmentation de 210 % de l'ASC du sildénafil. Le sildénafil n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du saquinavir ([voir rubrique 4.2](#)). On peut s'attendre à avoir des effets plus marqués avec des inhibiteurs plus puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'itraconazole aient des effets plus marqués.

Lorsqu'une dose unique de 100 mg de sildénafil était 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 (ASC) au sildénafil. Chez des volontaires sains de sexe masculin, aucun effet de l'azithromycine (500 mg par jour pendant 3 jours) n'a été observé sur l'ASC, la C<sub>max</sub>, le t<sub>max</sub>, la constante de vitesse d'élimination, ou sur la demi-vie 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 était administrée en même temps que le sildénafil (50 mg) à des volontaires sains.

Le jus de pamplemousse est un faible inhibiteur du métabolisme faisant intervenir le CYP3A4 au niveau de la paroi intestinale et il pourrait entraîner de légères augmentations des concentrations plasmatiques de sildénafil.

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

Bien qu'il n'ait pas été mené d'études d'interaction portant spécifiquement sur tous les médicaments, l'analyse pharmacocinétique de population n'a montré aucun effet sur la pharmacocinétique du sildénafil en cas d'administration concomitante de médicaments du groupe des inhibiteurs du CYP2C9 (tels que le tolbutamide, la warfarine, la phénytoïne), de celui des inhibiteurs du CYP2D6 (tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les antidépresseurs tricycliques), de thiazide et de diurétiques apparentés, de diurétiques de l'anse et d'épargne potassique, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, de bloqueurs des canaux calciques, d'antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques ou des inducteurs du métabolisme faisant intervenir le CYP450 (tels que la rifampicine, les barbituriques).

Dans une étude chez des volontaires sains de sexe masculin, l'administration concomitante d'antagoniste de l'endothéline, le bosentan, (un inducteur modéré du CYP3A4, du CYP2C9 et probablement 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 55,4% de l'ASC et de la C<sub>max</sub> de sildénafil respectivement. L'administration concomitante des inducteurs puissants du CYP3A4, tels que la rifampicine, est donc supposée entraîner des diminutions plus importantes des concentrations plasmatiques de sildénafil.

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

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

Etudes in vitro:

Le sildénafil est un faible inhibiteur des isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 (IC<sub>50</sub> > 150 µM) du cytochrome P450. Les concentrations plasmatiques maximales du sildénafil étant d'environ 1 µM après administration aux doses recommandées, il est peu probable que

SILDENAFIL ACCORD ait un effet sur la clairance des substrats de ces isoenzymes.

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

Etudes in vivo:

En accord avec ce que l'on sait de ses effets sur la voie monoxyde d'azote/GMPc ([voir rubrique 5.1](#)), il a été montré que le sildénafil potentialise les effets hypotenseurs des nitrates, et son administration concomitante avec les donneurs de monoxyde d'azote ou les nitrates sous quelque forme que ce soit est donc contre-indiquée ([voir rubrique 4.3](#)).

Riociguat

Les études précliniques ont montré une majoration de l'effet hypotenseur systémique lorsque les inhibiteurs des PDE5 étaient associés avec le riociguat. Dans les études cliniques, il a été démontré que le riociguat augmentait les effets hypotenseurs des inhibiteurs des PDE5. Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice de l'association dans la population étudiée. L'utilisation concomitante du riociguat avec les inhibiteurs des PDE5, tel que le sildénafil, est contre-indiquée ([voir rubrique 4.3](#)).

L'administration concomitante de sildénafil à des patients prenant un traitement alpha-bloquants peut entraîner une hypotension symptomatique chez un faible nombre de sujets sensibles. Ceci survient le plus souvent dans les 4 heures suivant la prise du sildénafil ([voir rubriques 4.2 et 4.4](#)). Dans trois études d'interactions médicamenteuses spécifiques, l'alpha-bloquant doxazosine (4 mg et 8 mg) et le sildénafil (25 mg, 50 mg ou 100 mg) ont été administrés simultanément chez des patients avec une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) stabilisée sous traitement par doxazosine. Dans les populations de ces études, des réductions additionnelles moyennes de la pression artérielle en décubitus de 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg, et 8/4 mm Hg, et des réductions additionnelles moyennes de la pression artérielle en position debout de 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg, et 4/5 mm Hg, respectivement, ont été observées. Lorsque le sildénafil et la doxazosine étaient administrés simultanément chez des patients stabilisés sous traitement par doxazosine, des rapports peu fréquents de patients ayant une hypotension orthostatique symptomatique ont été recensés. Ces rapports incluaient des vertiges et des sensations ébrieuses, mais aucune syncope.

Aucune interaction significative n'a été observée en cas d'administration concomitante de sildénafil (50 mg) et de tolbutamide (250 mg) ou de warfarine (40 mg), deux substances métabolisées par le CYP2C9.

Le sildénafil (50 mg) ne potentialise pas l'allongement du temps de saignement induit par l'acide acétylsalicylique (150 mg).

Le sildénafil (50 mg) ne potentialise pas l'effet hypotenseur de l'alcool chez les volontaires sains ayant une concentration sanguine moyenne maximale d'alcool de 80 mg/dL.

Par rapport au placebo, il n'y a pas eu de différence dans le profil de tolérance chez les patients prenant du sildénafil en association avec l'une des classes d'antihypertenseurs suivantes: diurétiques, bêta-bloquants, IEC, inhibiteurs de l'angiotensine II, antihypertenseurs d'action centrale, antagonistes adrénergiques, inhibiteurs calciques et alpha-bloquants. Lors d'une étude d'interaction spécifique, où le sildénafil (100 mg) a été co-administré avec l'amlodipine chez des patients hypertendus, on a observé une diminution supplémentaire de la pression artérielle systolique de 8 mm Hg en position couchée. La diminution supplémentaire de la pression artérielle diastolique correspondante était de 7 mm Hg en position couchée.

Ces diminutions supplémentaires de la pression artérielle étaient similaires à celles lors de l'administration du sildénafil seul à des volontaires sains ([voir rubrique 5.1](#)).

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

Chez les volontaires sains de sexe masculin, le sildénafil à l'état d'équilibre (80 mg trois fois par jour) a entraîné une augmentation de 49,8% de l'ASC de bosentan et une augmentation de 42%

de la  $C_{\max}$  de bosentan (125 mg deux fois par jour).

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

#### 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

SILDENAFIL ACCORD n'est pas indiqué chez la femme.

Aucune étude appropriée et convenablement contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes ou qui allaitent.

Lors d'études de reproduction chez le rat et le lapin, il n'a pas été observé d'effets indésirables cliniquement pertinents après administration orale du sildénafil.

Aucun effet sur la motilité ou la morphologie des spermatozoïdes n'est apparu après l'administration par voie orale d'une dose unique de 100 mg de sildénafil chez les volontaires sains (voir rubrique 5.1).

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

SILDENAFIL ACCORD peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Comme des sensations vertigineuses et des troubles de la vision ont été rapportés lors des études cliniques avec le sildénafil, les patients doivent connaître la manière dont ils réagissent au traitement par SILDENAFIL ACCORD avant de conduire un véhicule ou de manipuler des machines.

#### 4.8. Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité du Sildénafil est basé sur 9 570 patients issus de 74 essais cliniques en double aveugle contrôlés versus placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques parmi les patients traités par sildénafil ont été : céphalées, rougeurs, dyspepsie, congestion nasale, sensations vertigineuses, nausées, bouffées de chaleur, perturbations visuelles, cyanopsie et vision trouble.

Les effets indésirables rapportés au cours de la surveillance post-commercialisation concernent une période estimée à plus de 10 ans. Les fréquences de ces effets ne peuvent pas être déterminées de façon fiable car les effets indésirables ne sont pas tous rapportés au Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et inclus dans la base de données de tolérance.

##### Tableau 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 (? 1/10), fréquent (? 1/100 à < 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100), rare (? 1/10 000 à < 1/1 000). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

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

Classe de système d'organes	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100)	Rare (? 1/10 000, < 1/1 000)
-----------------------------	------------------------	----------------------------	-----------------------------------	------------------------------

Infections et infestations			Rhinite	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	
Affections du système nerveux	Céphalées	Sensations vertigineuses	Somnolence, Hypoesthésie	Accident vasculaire cérébral, Accident ischémique transitoire, Crise d'épilepsie*, Récidive de crise d'épilepsie*, Syncope

Affections oculaires		Altération de la vision des couleurs** perturbations visuelles, vision trouble	troubles lacrimaux*** Douleurs oculaires, Photophobie, Photopsie, hyperémie oculaire, intensification de la luminosité, Conjonctivite	Neuropathie optique ischémique antérieure nonartéritique (NOIAN)*, Occlusion vasculaire rétinienne*, Hémorragie rétinienne, rétinopathie d'origine artériosclérotique, troubles rétinienens, Glaucome, altération du champ visuel, Diplopie, diminution de l'acuité visuelle, Myopie, Asthénopie, corps flottants du vitré, anomalie de l'iris, Mydriase, vision de halos, ?dème oculaire, gonflement oculaire, trouble oculaire, hyperémie conjonctive, irritation oculaire, sensations oculaires anormales , ?dème palpébral, décoloration de la sclère
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges, acouphènes	Surdité

Affections cardiaques			Tachycardie, Palpitations	Mort subite d'origine cardiaque,* infarctus du myocarde, arythmie ventriculaire,* fibrillation auriculaire, angor instable
Affections vasculaires		Rougeurs, bouffées de chaleur	Hypertension, Hypotension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Congestion nasale	Epistaxis, congestion sinusale	Sensation de constriction du pharynx, ?dème nasal, sècheresse nasale
Troubles gastrointestinaux		Nausées, Dyspepsie	Maladie du reflux gastro ?sophagien, vomissements, douleur abdominale haute, bouche sèche	Hypoesthésie orale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash	Syndrome de Steven Johnson (SSJ)* érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell) *
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Myalgie, douleurs aux extrémités	
Affections du système rénal et urinaire			Hématurie	
Affections des organes de reproduction et du sein				Hémorragie du pénis, Priapisme*, Hematospermie, Erection augmentée

Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Douleurs thoraciques, fatigue, sensation de chaleur	Irritabilité
Investigations			Accélération des battements du cœur	

\*Uniquement rapporté lors de la surveillance après commercialisation

\*\*Altération de la vision des couleurs: Chloropsie, Chromatopsie, Cyanopsie, Erythroopsie et Xanthopsie

\*\*\*troubles lacrymaux: sécheresse oculaire, trouble lacrymal et augmentation de la sécrétion lacrymale

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/> .

### **4.9. Surdosage**

Lors des études chez des volontaires recevant des doses uniques allant jusqu'à 800 mg, les effets indésirables étaient similaires à ceux observés à doses plus faibles, mais leur incidence et leur sévérité étaient accrues. Les 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 œuvre selon les besoins. Une dialyse rénale ne devrait pas accélérer la clairance du sildénafil, celui-ci étant fortement lié aux protéines plasmatiques et non éliminé par les urines.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique: urologiques ; médicaments utilisés dans les troubles de l'érection. Code ATC: G04BE03.**

### **Mécanisme d'action**

SILDENAFIL ACCORD est un traitement oral des troubles de l'érection. Dans des conditions naturelles, c'est-à-dire en présence d'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.

Le sildénafilest un inhibiteur puissant et sélectif de la phosphodiésterase de type 5 (PDE5) spécifique de la GMPc dans le corps caverneux; c'est là que la PDE5 est responsable de la dégradation de la GMPc. Le sildénafilea un site d'action périphérique sur les érections. Le sildénafile n'a pas d'effet relaxant direct sur le tissu de corps caverneux humain isolé mais il accentue de manière importante l'effet relaxant du NO sur ce tissu. Quand la voie NO/GMPc est activée, comme lors de la stimulation sexuelle, l'inhibition de la PDE5 par le sildénafile entraîne une augmentation des concentrations de GMPc dans le corps caverneux. Par conséquent, une stimulation sexuelle est nécessaire pour que le sildénafile puisse produire ses effets pharmacologiques bénéfiques.

### **Effets pharmacodynamiques**

Les études in vitro ont montré que le sildénafilest 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 PDE5 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 sildénafilest 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.

### **Efficacité et sécurité clinique**

Deux études cliniques ont été conçues spécifiquement afin d'évaluer à partir de quel moment après l'administration et pendant combien de temps, le sildénafile pouvait induire une érection en réponse à une stimulation sexuelle. Lors d'une étude de pléthysmographie pénienne (RigiScan) chez des patients à jeun prenant du sildénafile, le temps médian d'obtention d'une érection suffisante pour un rapport sexuel (60% de rigidité) était de 25 minutes (intervalle 12 à 37 minutes). Lors d'une autre étude avec RigiScan, le sildénafile pouvait encore induire une érection en réponse à une stimulation sexuelle 4 à 5 heures après l'administration.

Le sildénafile donne lieu à des baisses faibles et passagères de la pression artérielle qui, dans la plupart des cas, ne se traduisent par aucun effet clinique. La baisse moyenne maximale de la pression artérielle systolique en position couchée après l'administration orale de 100 mg de sildénafile était de 8,4 mm Hg. Le changement correspondant de la pression artérielle diastolique en position couchée était de 5,5 mm Hg. Ces baisses de pression artérielle sont compatibles avec les effets vasodilatateurs du sildénafile, probablement en raison de l'augmentation des concentrations de GMPc dans les muscles vasculaires lisses. Des doses orales uniques de sildénafile allant jusqu'à 100 mg administrées à des volontaires sains ne donnaient lieu à aucun effet cliniquement pertinent au niveau de l'ECG.

Dans une étude portant sur les effets hémodynamiques d'une dose orale unique de 100 mg de sildénafile chez 14 patients présentant une coronaropathie sévère (sténose >70 % d'au moins une coronaire), la pression artérielle systolique et diastolique moyennes au repos a diminué respectivement de 7 % et 6 % par rapport à la valeur initiale. La pression systolique pulmonaire moyenne a diminué de 9 %. Aucun effet du sildénafile sur le débit cardiaque ni aucune diminution de débit sanguin dans des artères coronaires sténosées n'ont été mis en évidence.

Un essai en double aveugle contrôlé versus placebo, a évalué 144 patients présentant des troubles de l'érection et un angor chronique stable et prenant de manière régulière un traitement anti-angoreux (à l'exception des dérivés nitrés) soumis à une épreuve d'effort. Aucune différence cliniquement significative n'a été mise en évidence entre le sildénafile et le placebo sur le délai d'apparition d'une crise d'angor.

Des différences légères et passagères dans la différenciation des couleurs (bleu/vert) ont été détectées chez certains sujets utilisant le test Farnsworth-Munsell 100-hue 1 heure après

l'administration d'une dose de 100 mg, effets qui avaient disparu 2 heures après l'administration de cette dose. Le mécanisme avancé de cette modification dans la distinction des couleurs est lié à l'inhibition de la PDE6, laquelle joue un rôle dans la cascade de phototransduction de la rétine. Le sildénafil est sans effet sur l'acuité visuelle ou la sensibilité aux contrastes.

Dans une étude contrôlée versus placebo, chez un petit nombre de patients présentant une forme documentée de dégénérescence maculaire liée à l'âge précoce (n=9), le sildénafil (dose unique, 100 mg) n'a montré aucune modification significative lors des tests visuels effectués (acuité visuelle, grille d'Amsler, distinction des couleurs par simulation des feux de circulation, périmètre de Humphrey et photostress).

Aucun effet sur la motilité ou la morphologie des spermatozoïdes n'est apparu après l'administration par voie orale d'une dose unique de 100 mg de sildénafil chez le volontaire sain (voir rubrique 4.6).

Autres informations concernant les essais cliniques

Dans les études cliniques, le sildénafil a été administré à plus de 8000 patients âgés de 19 à 87 ans. Les groupes de patients suivants étaient représentés: personnes âgées (19,9 %), patients souffrant d'hypertension (30,9 %), patients souffrant de diabète sucré (20,3 %), de cardiopathie ischémique (5,8 %), d'hyperlipidémie (19,8 %), d'une lésion de la moelle épinière (0,6 %), de dépression (5,2 %), d'une résection transurétrale de la prostate (3,7 %), d'une prostatectomie radicale (3,3 %). En revanche, les groupes suivants n'étaient pas bien représentés ou ont été exclus des études cliniques: patients ayant subi une intervention chirurgicale au niveau du pelvis, patients ayant subi une radiothérapie, patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère et patients présentant certaines affections cardiovasculaires ([voir rubrique 4.3](#)).

Dans les études à dose fixe, la proportion de patients signalant une amélioration de leurs érections grâce au traitement était de 62 % (25 mg), 74 % (50 mg) et 82 % (100 mg) contre 25 % chez les patients recevant un placebo. Dans les études cliniques, le taux d'interruption du traitement dû au sildénafil était faible et similaire au placebo.

Sur l'ensemble des études, la proportion de patients sous sildénafil signalant une amélioration était la suivante: troubles érectiles psychogènes (84 %), troubles érectiles mixtes (77 %), troubles érectiles organiques (68 %), personnes âgées (67 %), diabète sucré (59 %), cardiopathie ischémique (69 %), hypertension (68 %), résection transurétrale de la prostate (61 %), prostatectomie radicale (43 %), lésion de la moelle épinière (83 %), dépression (75 %). La tolérance et l'efficacité du sildénafil ont été maintenues lors des études à long terme.

## **Population pédiatrique**

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec SILDENAFIL ACCORD dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement des troubles de l'érection (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption**

Le sildénafil est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues en 30 à 120 minutes (médiane : 60 minutes) après l'administration orale chez un sujet à jeun. La biodisponibilité orale absolue moyenne est de 41 % (intervalle 25 à 63 %). Après administration orale de sildénafil, l'augmentation de l'ASC et la C<sub>max</sub> est proportionnelle à la dose sur l'intervalle de dose recommandé (25-100 mg).

Lorsque le sildénafil est pris avec de la nourriture, la vitesse d'absorption est diminuée, avec un allongement moyen du t<sub>max</sub> de 60 minutes et une baisse moyenne de la C<sub>max</sub> de 29 %.

## **Distribution**

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

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

## **Biotransformation**

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

## **Élimination**

Le coefficient d'épuration total du sildénafil 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 sildénafil 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 des groupes de patients particuliers:**

Sujets âgés:

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

Insuffisants rénaux:

Chez des volontaires présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine = 30-80 mL/min), la pharmacocinétique du sildénafil n'a pas été altérée après avoir reçu une dose orale unique de 50 mg. L'ASC et la Cmax moyennes du métabolite N-déméthylé ont augmenté jusqu'à 126 % et jusqu'à 73 % respectivement, par rapport à des volontaires du 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 sildénafil était diminuée, ce qui entraînait une augmentation 100 % de l'ASC et de 88 % de la Cmax par rapport aux volontaires du même âge sans insuffisance rénale. En outre, les valeurs de l'ASC et de la Cmax du métabolite N-déméthylé étaient significativement augmentées, respectivement de 200 % et 79 %.

Insuffisants hépatiques:

Chez des volontaires présentant une cirrhose hépatique légère à modérée (A et B dans la classification de Child-Pugh), la clairance du sildénafil 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 préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Noyau du comprimé: Cellulose microcristalline, hydrogénophosphate de calcium anhydre, croscarmellose sodique, hypromellose 5 cp (E464), stéarate de magnésium.

Pelliculage: hypromellose 15 cp (E464), dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté, triacétine, laque aluminique d'indigotine (E132).

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

36 mois.

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

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

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

2, 4, 8, 12 ou 24 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

**ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS**

635 RUE DE LA CHAUDE RIVIERE

59000 LILLE

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

- 34009 218 029 4 8: 2 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 218 030 2 0: 4 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

- 34009 218 031 9 8: 8 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 218 032 5 9: 12 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 303 063 0 7: 24 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I