

1. Nom du médicament

Moginin tablets

2. Composition qualitative et quantitative

Chaque comprimé contient du citrate de sildénafil équivalent à 50 mg of sildenafil.

Pour la liste complète des excipients, voir section 6.1.

3. Forme pharmaceutique

Couleur bleue, forme ronde, comprimés pelliculés biconvexes, plats des deux côtés.

4. Particularités cliniques

4.1. Indications thérapeutiques

MOGININ est indiqué chez les hommes adultes atteints de dysfonction érectile, ce qui est l'incapacité d'atteindre ou de maintenir une érection du pénis suffisante pour une performance sexuelle satisfaisante.

Pour que MOGININ soit efficace, une stimulation sexuelle est nécessaire.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La dose recommandée est de 50 mg pris au besoin environ une heure avant l'activité sexuelle. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut augmenter à 100 mg ou diminuer à 25 mg. La dose maximale recommandée est de 100 mg. La fréquence de dosage maximale recommandée est une fois par jour. Si MOGININ est pris avec de la nourriture, le début de l'activité peut être retardé par rapport à l'état à jeun (voir section 5.2).

Populations particulières

Personnes âgées

Les ajustements posologiques ne sont pas nécessaires chez les patients âgés (≥ 65 ans).

Insuffisance rénale

Les recommandations de dosage décrites dans "Usage pour adultes" s'appliquent aux patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine = 30-80 mL/min).

Comme la clairance du sildénafil est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 mL/min), une dose de 25 mg devrait être envisagée. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut augmenter progressivement jusqu'à 50 mg jusqu'à 100 mg si nécessaire.

Insuffisance hépatique

Puisque la clairance du sildénafil est réduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (par exemple, la cirrhose), une dose de 25 mg devrait être envisagée. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut augmenter progressivement jusqu'à 50 mg jusqu'à 100 mg si nécessaire.

Population pédiatrique

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

Usage chez les patients prenant d'autres médicaments

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

Afin de minimiser le potentiel de développer une hypotension posturale chez les patients recevant un traitement par alpha-bloquant, les patients devraient être stabilisés sur une thérapie alpha-bloquante avant d'initier le traitement au sildénafil. En outre, l'initiation du sildénafil à une dose de 25 mg doit être envisagée (voir sections 4.4 et 4.5).

Mode d'administration

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 (cGMP) (voir section 5.1), le sildénafil a permis de potentialiser les effets hypotensifs des nitrates et sa co-administration avec des donneurs d'oxyde nitrique (comme le nitrite d'amyle) ou les nitrates sous quelque forme est donc contre-indiquée.

La co-administration des inhibiteurs de la PDE5, y compris le sildénafil, avec des 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 pour le traitement de la dysfonction érectile, y compris le sildénafil, ne doivent pas être utilisés chez les hommes pour qui l'activité sexuelle n'est pas recommandée (par exemple, les patients souffrant de troubles cardiovasculaires sévères tels que l'angor instable ou une insuffisance cardiaque sévère).

MOGININ est contre-indiqué chez les patients qui ont une perte de vision dans un œil en raison de la neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NAION), que cet épisode soit ou non associé à une exposition antérieure à l'inhibiteur de la PDE5 (voir section 4.4).

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des antécédents médicaux et un examen physique devraient être entrepris pour diagnostiquer la dysfonction érectile et déterminer les causes sous-jacentes potentielles, avant que le traitement pharmacologique ne soit considéré.

Facteurs de risque cardiovasculaire

Avant d'initier tout traitement pour la dysfonction érectile, les médecins devraient prendre en considération le statut cardiovasculaire de leurs patients, car il existe un degré de risque cardiaque associé à l'activité sexuelle. Le sildénafile a des propriétés vasodilatatrices, entraînant des diminutions légères et transitoires de la tension artérielle (voir section 5.1). Avant de prescrire le sildénafile, les médecins devraient examiner attentivement si leurs patients atteints de certaines conditions 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 avec une obstruction du ventricule gauche (par exemple, une sténose aortique, une cardiomyopathie obstructive hypertrophique) ou ceux avec le syndrome rare d'atrophie systémique du système qui se manifeste par un contrôle autonome sévère de la pression artérielle.

MOGININ potentialise l'effet hypotenseur des nitrates (voir section 4.3).

Les événements cardiovasculaires graves, y compris l'infarctus du myocarde, l'angine instable, la mort cardiaque soudaine, l'arythmie ventriculaire, l'hémorragie cérébrovasculaire, l'attaque ischémique transitoire, l'hypertension et l'hypotension ont été signalés après la commercialisation en association temporelle avec l'utilisation de MOGININ. La plupart, mais pas tous, de ces patients présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants.

De nombreux incidents ont été signalés pendant ou peu de temps après les rapports sexuels et quelques-uns se sont révélés peu après l'utilisation de MOGININ sans activité sexuelle. Il n'est pas possible de déterminer si ces incidents sont directement liés à ces facteurs ou à d'autres facteurs.

Priapisme

Les agents de traitement de la dysfonction érectile, y compris le sildénafile, devraient être utilisés avec prudence chez les patients présentant une déformation anatomique du pénis (comme l'angulation, la fibrose caverneuse ou la maladie de Peyronie), ou chez les patients qui ont des conditions susceptibles de les prédisposer au priapisme (comme l'anémie falciforme, le myélome multiple ou la leucémie).

Les érections prolongées et le priapisme ont été signalés avec le sildénafile dans l'expérience post-commercialisation. Dans le cas d'une érection qui persiste pendant

plus de 4 heures, le patient devrait demander une assistance médicale immédiate. Si le priapisme n'est pas traité immédiatement, des dommages au tissu pénien et une perte de puissance permanente pourraient en résulter.

Utilisation concomitante avec d'autres inhibiteurs de la PDE5 ou d'autres traitements pour la dysfonction érectile

L'innocuité et l'efficacité des combinaisons de sildénafil avec d'autres inhibiteurs de la PDE5 ou d'autres traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) contenant du sildénafil (REVATIO) ou d'autres traitements pour la dysfonction érectile n'ont pas été étudiées. Par conséquent, l'utilisation de telles combinaisons n'est pas recommandée.

Effets sur la vision

Des cas de défauts visuels ont été signalés spontanément dans le cadre de l'absorption de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5 (voir section 4.8). Les cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique, un état rare, ont été signalés spontanément et dans une étude d'observation associée à l'absorption de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5 (voir la section 4.8). Les patients devraient être informés que, en cas de défaut visuel soudain, ils devraient cesser de prendre MOGININ et consulter immédiatement un médecin (voir section 4.3).

Utilisation concomitante avec du ritonavir

La co-administration de sildénafil avec le ritonavir n'est pas recommandée (voir section 4.5).

Utilisation concomitante avec des alpha-bloquants

la prudence s'impose quand lorsque le sildénafil est administré aux patients qui prennent un alpha- bloquant, car la co-administration peut conduire à une hypotension symptomatique chez quelques individus sensibles (voir section 4.5). Il est très probable que cela se produise dans les 4 heures suivant le dosage du sildénafil. Afin de minimiser le potentiel de développement de l'hypotension posturale, les patients devraient être hémodynamiquement stables sur le traitement par alpha-bloquant avant d'initier le traitement au sildénafil. L'initiation du sildénafil à une dose de 25 mg doit être envisagée (voir section 4.2). En outre, les médecins devraient informer les patients de ce qu'il faut faire en cas de symptômes posturatifs hypotensifs.

Effet sur l'hémorragie

Des études avec des plaquettes humaines indiquent que le sildénafil potentialise l'effet antiagrégatoire du nitroprusside de sodium in vitro. Il n'existe aucune information de sécurité sur l'administration du sildénafil aux patients souffrant de troubles hémorragiques ou d'ulcérations peptiques actives. Par conséquent, le sildénafil ne doit être administré à ces patients qu'après une évaluation minutieuse des avantages et des risques.

Le revêtement pelliculé contient du lactose. MOGININ ne doit pas être administré à des hommes présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de carence en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose.

Femmes

MOGININ n'est pas indiqué chez les femmes.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Effets d'autres médicaments sur le sildenafil

Études in vitro

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

Études in vivo

L'analyse pharmacocinétique de la population des données des essais cliniques a révélé une réduction de la clairance du sildenafil lors de la co-administration avec des inhibiteurs du CYP3A4 (tels que le kétoconazole, l'érythromycine, la cimétidine). Bien qu'aucune incidence accrue d'incidents indésirables n'a été observée chez ces patients, lorsque le sildenafil est administré en même temps que les inhibiteurs du CYP3A4, une dose initiale de 25 mg doit être envisagée.

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

La co-administration de l'inhibiteur de la protéase du VIH le saquinavir, un inhibiteur du CYP3A4, à l'état stationnaire (1200 mg trois fois par jour) avec du sildenafil (dose unique de 100 mg) a entraîné une augmentation de 140% de la C_{max} du sildenafil et une augmentation de 210% de l'ASC de sildenafil. Le sildenafil n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du saquinavir (voir section 4.2). Des inhibiteurs plus forts du CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'itraconazole devraient avoir des effets plus importants.

Lorsqu'une dose unique de 100 mg de sildenafil a été administrée avec de l'érythromycine, un inhibiteur modéré de CYP3A4, à l'état stationnaire (500 mg deux fois par jour pendant 5 jours), on a observé une augmentation de 182% de l'exposition systémique au sildenafil (ASC). Chez les volontaires masculins sains normaux, aucun

effet de l'azithromycine (500 mg par jour pendant 3 jours) n'a été observé sur l'ASC, la Cmax, le Tmax, le taux d'élimination constant ou la demi-vie subséquente du sildénafil ou de son principal métabolite circulant. La cimétidine (800 mg), un inhibiteur du cytochrome P450 et un inhibiteur de CYP3A4 non spécifique, a entraîné une augmentation de 56% des concentrations sildénafil plasmatiques lors d'une co-administration avec du sildénafil (50 mg) à des volontaires sains.

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

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

Bien que des études d'interaction spécifiques n'aient été menées pour tous les médicaments, l'analyse pharmacocinétique de la population n'a montré aucun effet du traitement concomitant sur la pharmacocinétique du sildénafil lorsqu'ils étaient regroupés sous forme d'inhibiteurs du CYP2C9 (comme le tolbutamide, la warfarine, la phénytoïne), les inhibiteurs du CYP2D6 (tels que les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, les tricycliques antidépresseurs), les thiazides et les diurétiques apparentés, les diurétiques d'épargne potassique et de l'anse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les inhibiteurs des chaînes calciques, les antagonistes des adrénorécepteurs bêta ou les inducteurs du métabolisme CYP450 (comme la rifampicine, les barbituriques). Dans une étude sur les volontaires masculins en bonne santé, la co-administration de l'antagoniste de l'endothéline, du bosentan (inducteur de CYP3A4 [modéré], CYP2C9 et éventuellement de CYP2C19) à l'état stationnaire (125 mg deux fois par jour) avec du sildénafil à l'état stationnaire (80 Mg trois fois par jour) a entraîné une diminution de 62,6% et de 55,4% dans l'ASC du sildénafil et la Cmax, respectivement. Par conséquent, l'administration concomitante d'inducteurs puissants de CYP3A4, tels que la rifampicine, devrait entraîner une diminution plus importante des concentrations plasmatiques de sildénafil.

Nicorandil est un hybride d'activateur de canal de potassium et de nitrate. En raison de la composante nitrate, il peut causer une interaction sérieuse avec le sildénafil.

Effets du sildénafil sur d'autres médicaments

Études in vitro

Le sildénafil est un faible inhibiteur des isoformes du cytochrome P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 (IC₅₀ > 150 µM).

Compte tenu des concentrations plasmatiques maximales de sildénafil d'environ 1 µM après les doses recommandées, il est peu probable que MOGININ modifie la clairance des substrats de ces isoenzymes.

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

Études in vivo

Conformément à ses effets connus sur la voie de l'oxyde nitrique/cGMP (voir section 5.1), le sildénafil a potentialisé les effets hypotensifs des nitrates, et sa co-administration avec des donneurs ou nitrates d'oxyde nitrique sous toute forme est donc contre-indiquée (voir la section 4.3).

Riociguat: Les études précliniques ont montré un effet abaissant la pression artérielle systémique additive lorsque les inhibiteurs de la PDE5 ont été combinés avec le riociguat. Dans les études cliniques, on a montré que le riociguat augmentait les effets hypotensifs des inhibiteurs de la PDE5. Il n'y avait aucune preuve d'effet clinique favorable de la combinaison dans la population étudiée. L'utilisation concomitante de riociguat avec des inhibiteurs de la PDE5, y compris le sildénafil, est contre-indiquée (voir section 4.3).

L'administration concomitante de sildénafil aux patients prenant une thérapie alpha-bloquante peut entraîner une hypotension symptomatique chez quelques individus sensibles. Il est très probable que cela se produise dans les 4 heures suivant le dosage du sildénafil (voir les sections 4.2 et 4.4). Dans trois études spécifiques d'interaction médicament-médicament, l'alpha-bloquant doxazosine (4 mg et 8 mg) et le sildénafil (25 mg, 50 mg ou 100 mg) ont été administrés simultanément aux patients atteints d'hyperplasie bénigne de la prostate (BPH) stabilisée sur le traitement à la doxazosine. Dans ces populations d'étude, des réductions supplémentaires moyennes de la tension artérielle supineuse de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg et 8/4 mmHg, et des réductions supplémentaires moyennes de la pression artérielle permanente de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg et 4/5 mmHg, respectivement, ont été observées. Lorsque le sildénafil et la doxazosine ont été administrés simultanément à des patients stabilisés sur le traitement par doxazosine, des cas de patients présentant une hypotension posturale symptomatique étaient fréquents. Ces rapports incluaient des vertiges et des pertes de lucidité, mais pas de syncope.

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

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

Sildénafil (50 mg) n'a pas potentialisé les effets hypotensifs de l'alcool chez des volontaires sains avec un taux moyen d'alcoolémie de 80 mg/dl.

La 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 bloqueurs des canaux calciques et les antagonistes alpha-adrénergiques, n'ont montré aucune différence dans le profil des effets secondaires chez les patients prenant du sildénafil par rapport au traitement par placebo. Dans une étude d'interaction spécifique, où le sildénafil (100 mg) a été co-administré avec de l'amlodipine chez des patients hypertendus, il y a eu une réduction supplémentaire de la pression artérielle systémique supineuse de 8 mmHg. La réduction supplémentaire correspondante de la tension artérielle diastolique supine 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 sildénafile (100 mg) n'a pas affecté la pharmacocinétique à l'état d'équilibre des inhibiteurs de la protéase du VIH, du saquinavir et du ritonavir qui sont des substrats du CYP3A4.

Chez les volontaires masculins en bonne santé, le sildénafile à l'état stationnaire (80 mg t.i.d.) a entraîné une augmentation de 49,8% de l'ASC de bosentan et une augmentation de 42% de la cmax de bosentan (125 mg b.i.d.).

4.6. Fécondité, grossesse et allaitement

MOGININ n'est pas indiqué chez les femmes.

Il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes ou allaitantes.

Aucun effet indésirable pertinent n'a été trouvé dans les études de reproduction chez des rats et des lapins après administration orale de sildénafile.

Il n'y a eu aucun effet sur la motilité ou la morphologie du sperme après des doses orales de 100 mg par voie orale de sildénafile chez des volontaires sains (voir section 5.1).

4.7. Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines

Aucune étude sur les effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines n'a été effectuée.

Étant donné que des vertiges et une vision altérée ont été signalés dans des essais cliniques avec du sildénafile, les patients devraient être informés sur la manière de réagir par rapport au MOGININ avant de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité de MOGININ est basé sur 9 570 patients dans 74 études cliniques menées à double insu et contrôlées par placebo. Les effets indésirables les plus communément signalés dans les études cliniques chez les patients traités au sildénafile étaient le mal de tête, le rougissement, la dyspepsie, la congestion nasale, les étourdissements, la nausée, le choc, les troubles visuels, la cyanopsie et la vision floue.

Les réactions indésirables de la surveillance post-commercialisation ont été recueillies couvrant une période estimée >10 ans. Étant donné que tous les effets indésirables ne sont pas signalés au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et inclus dans la base de données de sécurité, les fréquences de ces réactions ne peuvent être déterminées de manière fiable.

Liste tabulée des effets indésirables

Dans le tableau ci-dessous, toutes les réactions adverses médicalement importantes, qui se sont produites dans les essais cliniques à une incidence supérieure au placebo, sont listées par classification par système organique et la fréquence (très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $1/100000$)).

Dans chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de diminution de la gravité.

Tableau 1: Effets indésirables médicalement importants signalés à une incidence supérieure au placebo dans des études cliniques contrôlées et des réactions indésirables médicalement importantes signalées par une surveillance post-commercialisation

Classification par Système Organique	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ and $<1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1,000$ and $<1/100$)	Rare ($\geq 1/10,000$ and $<1/1,000$)
Infections et infestations			Rhinite	
Troubles du système immunitaire			Hypersensibilité	
Troubles du système nerveux	Mal de tête	Vertiges	Somnolence, Hypoesthésie	Accident vasculaire cérébral, Attaque ischémique transitoire, Saisie*, Récurrence des crises*, Syncope
Troubles oculaires		Couleur visuelle Distorsions **, Trouble visuel, Vision floue	Lacrimation Troubles***, Douleur oculaire, Photophobie, Photopsie, Hyperémie oculaire Luminosité visuelle	Artéritique antérieure Optique ischémique Neuropathie (NAION)*,* Vasculaire rétinienne occlusion*, Hémorragie rétinienne Artériosclérotique
			Conjonctivite	Rétinopathie Trouble rétinien Glaucome, Défaut de champ visuel,

				Diplopie, Acuité visuelle réduite, Myopie, Asthénopie, Flotteurs vitreux Désordre d'iris Mydriase Vision Halo Œdème oculaire Enflure des yeux, Trouble oculaire Conjonctivale Hyperémie Irritation de l'œil, Sensation anormale dans l'œil, Œdème des paupières, Décoloration sclérale
Troubles de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges, Acouphènes	Surdité
Troubles cardiaques			Tachycardie, Palpitations	Cardiopathie soudaine Décès*, myocardique Infarctus Ventriculaire Arythmie* Fibrillation auriculaire
				Angine instable
Troubles vasculaires		Rougisement, Bouffées de chaleur	Hypertension, Hypotension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Congestion nasale	épistaxis, Congestion des sinus	Serrement de la gorge, œdème nasal S��cheresse nasale

Troubles gastriques		Nausées, Dyspepsie	Maladie de reflux gastro-œsophagien Vomissement, Douleur abdominale supérieure, Bouche sèche	Hypoesthésie orale
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés			Bouffées de chaleur	Syndrome de Stevens-Johnson (SJS)*, * Toxique épidermique Nécrolyse (TEN)*
Affections musculosquelettiques et des tissus conjonctifs			Myalgie, Douleur à l'extrémité	
Troubles rénaux et urinaires			Hématurie	
Troubles du système reproducteur et du sein				Hémorragie pénienne Priapisme*, Hématospermie, Erection accrue
Troubles généraux et états du site d'administration			Douleur de poitrine, Fatigue, Sensation de chaleur	Irritabilité
Investigations			Fréquence cardiaque accrue	

*Reported during post-marketing surveillance only

** Distorsions de couleurs visuelles: Chopsopsie, Chromatopsie, Cyanopsie, Erythroopsie et Xanthopsie

*** Troubles de lacération: œil sec, trouble lacrymique et larmation accrue

Signaler les effets indésirables présumés

Il est important de signaler les effets indésirables présumés après l'autorisation du médicament. Il permet une surveillance continue de l'équilibre avantages/risques du médicament.

4.9. Surdosage

Dans les études volontaires à dose unique de doses allant jusqu'à 800 mg, les effets indésirables étaient semblables à ceux observés à des doses plus faibles, mais les taux d'incidence et les gravités ont augmenté. Les doses de 200 mg n'ont pas eu d'efficacité accrue, mais l'incidence des réactions indésirables (maux de tête, rougissement, étourdissements, dyspepsie, congestion nasale, vision altérée) s'est accrue.

En cas de surdosage, des mesures de soutien standard devraient être adoptées au besoin. 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: urologues; Médicaments utilisés dans la dysfonction érectile. Code ATC: G04B E03.

Mécanisme d'action

Le sildénafil est une thérapie orale pour le dysfonctionnement érectile. Dans le cadre naturel, c'est-à-dire avec une 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 le corpus cavernosum pendant la stimulation sexuelle.

L'oxyde nitrique active alors l'enzyme guanylate cyclase, ce qui entraîne une augmentation du taux de guanosine monophosphate cyclique (cGMP), produisant une relaxation musculaire lisse dans le corps caverneux et permettant l'afflux de sang.

Le sildénafil est un inhibiteur puissant et sélectif de la phosphodiesterase type 5 (PDE5) spécifique au cGMP dans le corps caverneux, où la PDE5 est responsable de la dégradation de GMPc. Le sildénafil a un site périphérique d'action sur les érections.

Le sildénafil n'a pas d'effet relaxant direct sur le corpus cavernosum humain isolé, mais renforce potentiellement l'effet relaxant du NO sur ce tissu. Lorsque la voie NO/cGMP est activée, comme cela se produit avec une stimulation sexuelle, l'inhibition de la PDE5, par le sildénafil entraîne une augmentation des taux de CGMP du corps caverneux. Par conséquent, la stimulation sexuelle est nécessaire pour que le sildénafil produise ses effets pharmacologiques bénéfiques prévus.

Effets pharmacodynamiques

Des études *in vitro* ont montré que le sildénafil est sélectif pour la PDE5, qui est impliqué dans le processus d'érection. Son effet est plus puissant sur la PDE5 que sur d'autres phosphodiesterases connues. Il existe une sélectivité de 10 fois par rapport à la PDE6 qui est impliquée dans la voie de phototransduction dans la rétine. Aux doses maximales recommandées, il existe une sélectivité de 80 fois par rapport à la PDE1 et plus de 700 fois par rapport à la PDE 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 et 11. En particulier, le

sildénafil a une sélectivité supérieure à 4 000 fois pour la PDE5 sur la PDE3, l'isoforme de phosphodiesterase spécifique d'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 pourrait produire une érection en réponse à la stimulation sexuelle. Dans une étude de pléthysmographie du pénis (RigiScan) des patients à jeun, le temps de début médian pour ceux qui ont obtenu des érections de rigidité de 60% (suffisant pour les rapports sexuels) était de 25 minutes (intervalle de 12 à 37 minutes) sur le sildénafil. Dans une étude RigiScan séparée, le sildénafil était encore capable de produire une érection en réponse à la stimulation sexuelle 4-5 heures après la dose.

Le sildénafil provoque des diminutions légères et transitoires de la tension artérielle qui, dans la majorité des cas, ne se traduisent pas par des effets cliniques. La diminution maximale moyenne de la tension artérielle systémique supine après administration de sildénafil à 100 mg par voie orale était de 8,4 mmHg. La variation correspondante de la tension artérielle diastolique supine était de 5,5 mmHg. Ces diminutions de la tension artérielle sont compatibles avec les effets vasodilatateurs du sildénafil, probablement en raison de l'augmentation des taux de GMPc dans le muscle lisse vasculaire. Les doses orales uniques de sildénafil 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 seule dose orale de 100 mg de sildénafil chez 14 patients atteints d'une maladie coronarienne sévère (CAO) (>70% de sténose d'au moins une artère coronaire), les pressions sanguines systoliques et diastoliques moyennes au repos ont diminué de 7% et 6% respectivement par rapport à la ligne de base. La pression sanguine systolique pulmonaire moyenne a diminué de 9%. Le sildénafil n'a montré aucun effet sur le débit cardiaque et n'a pas affecté le flux sanguin dans les artères coronaires sténosées.

Un essai de contrainte d'exercices en double insu contrôlée par placebo a évalué 144 patients atteints de dysfonction érectile et d'angine chronique stable qui recevaient régulièrement des médicaments anti-angineux (à l'exception des nitrates). Les résultats n'ont démontré aucune différence cliniquement pertinente entre le sildénafil et le placebo dans le temps pour limiter l'angine de poitrine.

Des différences légères et transitoires dans la discrimination de couleur (bleu/vert) ont été détectées chez certains sujets en utilisant le test de teinte Farnsworth-Munsell 100 à 1 heure après une dose de 100 mg, sans effets évidents après 2 heures après la dose. Le mécanisme postulé pour cette modification de la discrimination de couleur est lié à l'inhibition de la PDE6, qui est impliquée dans la cascade de photo transduction de la rétine. Le sildénafil n'a aucun effet sur l'acuité visuelle ou la sensibilité au contraste. Dans une étude de petite taille contrôlée par placebo chez des patients atteints de dégénérescence maculaire documentée à l'âge précoce (n = 9), le sildénafil (dose unique, 100 mg) n'a démontré aucun changement significatif dans les tests visuels effectués (acuité visuelle, grille d'Amsler, feu de signalisation simulé par la discrimination de couleur, périmètre Humphrey et photostress).

Il n'y a eu aucun effet sur la motilité ou la morphologie du sperme après des doses orales de 100 mg par sildénafil chez des volontaires sains (voir section 4.6).

Informations supplémentaires sur les essais cliniques

Dans les 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 atteints d'hypertension (30,9%), diabète sucré (20,3%), cardiopathie ischémique (5,8%), hyperlipidémie (19,8%), lésions de la moelle épinière (0,6%), dépression (5,2%), résection transurétrale de la prostate (3,7%), prostatectomie radicale (3,3%). Les groupes suivants n'étaient pas bien représentés ou exclus des essais cliniques: patients atteints de chirurgie pelvienne, patients post-radiothérapie, patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique sévère et patients atteints de certaines affections 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) comparativement à 25% sur le placebo. Dans les essais cliniques contrôlés, le taux d'arrêt du sildénafil était faible et similaire au placebo.

Dans tous les essais, la proportion de patients signalant une amélioration du 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%), lésion de la moelle épinière (83%), dépression (75%). L'innocuité et l'efficacité du sildénafil ont été maintenues dans des études à long terme.

Population pédiatrique

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le sildénafil est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales observées sont atteintes dans les 30 à 120 minutes (médiane de 60 minutes) d'administration par voie orale à l'état de jeûne. La biodisponibilité orale absolue moyenne est de 41% (fourchette de 25 à 63%). Après administration par voie orale de sildénafil, l'ASC et la C_{max} augmentent proportionnellement à la dose au-delà de la dose recommandée (25-100 mg).

Lorsque le sildénafil est pris avec des aliments, le taux d'absorption est réduit avec un délai moyen de t_{max} de 60 minutes et une réduction moyenne de C_{max} de 29%.

Distribution

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

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

Biotransformation

Le sildénafil est éliminé principalement par les isoenzymes microsomatiques hépatiques CYP3A4 (voie principale) et CYP2C9 (voie mineure). Le principal métabolite circulant résulte de la N-déméthylation du sildénafil. Ce métabolite a un profil de sélectivité de la phosphodiesterase similaire au sildénafil et une puissance in vitro pour la PDE5 environ 50% de celle du médicament parental. Les concentrations plasmatiques de ce métabolite sont d'environ 40% de celles observées pour le sildénafil. Le métabolite N-desméthyle est encore métabolisé, avec une demi-vie terminale d'environ 4 h.

Élimination

La clairance corporelle totale du sildénafil est de 41 L/h avec une demi-vie de phase terminale résultante de 3 à 5 h. Après une administration par voie orale ou intraveineuse, le sildénafil est excrété en tant que métabolite principalement dans les fèces (environ 80% de la dose administrée par voie orale) et dans une moindre mesure dans les urines (environ 13% de la dose administrée par voie orale).

Pharmacocinétique dans les groupes de patients spéciaux

Personnes âgées

Les volontaires âgés en bonne santé (âgés de 65 ans ou plus) ont une clairance réduite du sildénafil, ce qui a entraîné une concentration plasmatique d'environ 90% de sildénafil et du métabolite actif de N-desméthyl par rapport à ceux observés chez des volontaires plus jeunes en bonne santé (18 à 45 ans). En raison des différences d'âge dans la liaison aux protéines plasmatiques, l'augmentation correspondante de la concentration plasmatique de sildénafil libre était d'environ 40%.

Insuffisance rénale

Les métabolites ont augmenté jusqu'à 126% et jusqu'à 73% respectivement, par rapport aux bénévoles adaptés à l'âge sans insuffisance rénale. Cependant, en raison de la forte variabilité inter-sujets, ces différences n'étaient pas statistiquement significatives. Chez les volontaires souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml / min), la clairance du sildénafil a été réduite, ce qui a entraîné une augmentation moyenne de l'ASC et de la Cmax de 100% et 88% respectivement par rapport aux volontaires âgés ne souffrant pas d'insuffisance rénale. En outre, les valeurs de l'ASC et de la Cmax du métabolite N-desméthyle ont significativement augmenté respectivement de 200% et 79%.

Insuffisance hépatique

Chez les volontaires ayant une cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh A et B), la clairance du sildénafil a été réduite, ce qui a entraîné une augmentation des ASC (84%) et de la Cmax (47%) par rapport aux volontaires par âge sans insuffisance hépatique.

Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques n'ont révélé aucun risque particulier pour les humains en fonction d'études classiques de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de potentiel cancérigène et de toxicité pour la reproduction et le développement.

6. Particularités pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline, Phosphate de calcium dibasique anhydre, Croscarmellose sodique, Hydroxypropylméthylcellulose, Stéarate de magnésium, dioxyde de titane, triacétine, indigo carmin

Aucun des excipients ne figurent pas sur la liste des substances toxiques.

6.2 Incompatibilités

Inapplicable.

6.3 Durée de conservation

24mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A ne pas conserver au-dessus de 30°C.

A conserver au-dessus de 30°C dans l'emballage d'origine afin de protéger de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de la boîte

4 comprimés sont emballés dans du blister alu alu. 1 blister avec insert d'emballage est emballé dans un carton.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Pas d'exigences particulières.

7. Titulaire de l'autorisation de commercialisation

8. Numéro(s) d'autorisation de commercialisation

9. Date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation

10. Date de révision du texte