



IMPACT HEALTHCARE PVT. LTD.

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

SIDEGRA -100

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sidegra-100

Citrate de sildénafil comprimés 100mg

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient :

Citrate de sildénafil

Equivalent au sildénafil 100 mg

Excipients qs

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés rouges

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Utilisation chez l'adulte

La dose recommandée est de 50 mg à prendre selon les besoins, environ une heure avant toute activité sexuelle. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être portée à 100 mg ou réduite à 25 mg. La dose maximale recommandée est de 100 mg. La fréquence maximale d'utilisation est d'une fois par jour. Si le sildénafil est pris avec de la nourriture, le début de l'activité peut être retardée par rapport à une prise à jeun.

Populations particulières

Personnes âgées

Des ajustements de la dose ne sont pas requis chez les personnes âgées (≥ 65 ans).

Patients atteints d'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 à 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



IMPACT HEALTHCARE PVT. LTD.

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

SIDEGRA -100

envisagée. Selon l'efficacité et la tolérance, la dose peut être progressivement portée à 50 mg et jusqu'à 100 mg, si nécessaire.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

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

Utilisation chez les patients prenant d'autres médicaments

À l'exclusion du ritonavir pour lequel la co-administration n'est pas conseillée, l'utilisation d'une dose initiale de 25 mg doit être envisagée chez les patients recevant un traitement concomitant avec des inhibiteurs du CYP3A4.

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

Mode d'administration

Voie orale

4.3. Contre-indications

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

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

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

La tolérance du sildénafil n'a pas été étudiée dans les sous-groupes de patients suivants : insuffisance hépatique sévère, hypotension (pression artérielle < 90/50 mmHg), antécédent récent d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde et en cas de troubles



IMPACT HEALTHCARE PVT. LTD.

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

SIDEGRA -100

héréditaires dégénératifs connus de la rétine comme la rétinite pigmentaire (une minorité de ces patients présentent des troubles génétiques des phosphodiesterases rétiniennes).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Facteurs de risque cardiovasculaires

Avant de commencer tout traitement pour le dysfonctionnement érectile, les médecins devraient considérer le statut de leurs patients, car il existe un degré de risque cardiaque associé à une activité sexuelle. Sildénafil a des propriétés vasodilatatrices, entraînant une diminution légère et transitoire de la pression artérielle (voir rubrique 5.1). Avant de prescrire le sildénafil, les médecins devraient examiner attentivement si leurs patients atteints de certaines affections sous-jacentes pourraient être affectés négativement par ces effets vasodilatateurs, en particulier en association avec l'activité sexuelle. Les patients avec une sensibilité accrue aux vasodilatateurs y compris ceux avec obstruction à la sortie du ventricule gauche (par exemple sténose aortique, obstructif hypertrophique myocardiopathie), ou ceux qui présentent le syndrome rare d'atrophie multisystémique se manifestant par altération du contrôle autonome de la pression artérielle.

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

Évènements cardiovasculaires graves y compris infarctus du myocarde, angor instable, mort subite du cœur, arythmie ventriculaire, hémorragie cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire, hypertension. Des cas d'hypotension ont été rapportés après la commercialisation en association temporelle avec l'utilisation de Sildénafil. La plupart de ces patients, mais pas tous, avaient des facteurs de risques cardiovasculaires préexistants. De nombreux événements auraient eu lieu pendant ou peu de temps après un rapport sexuel et quelques-uns auraient eu lieu peu de temps après l'utilisation de sildénafil sans activité sexuelle. Il n'est pas possible de déterminer si ces événements sont directement liés à ces facteurs ou à d'autres facteurs.

Priapisme

Les agents 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 (telle que angulation, fibrose caverneuse ou syndrome de Peyronie), ou chez des patients présentant des affections pouvant les prédisposer au priapisme (tels que faucille, anémie cellulaire, myélome multiple ou leucémie). Des érections prolongées et le priapisme ont été rapportés avec le sildénafil dans des expériences postmarketing. Dans des cas d'érection qui persiste pendant plus de 4 heures, le patient doit consulter immédiatement une assistance médicale. Si le priapisme n'est pas traité immédiatement, des lésions du tissu pénien et une perte permanente d'activité pourrait en résulter.

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



IMPACT HEALTHCARE PVT. LTD.

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

SIDEGRA -100

La sécurité et l'efficacité des associations de sildénafil avec d'autres inhibiteurs de la PDE5 ou les médicaments contre l'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) contenant du sildénafil (REVATIO) ou d'autres traitements pour le traitement du dysfonction érectile n'ont pas été étudiés. Par conséquent, l'utilisation de telles combinaisons n'est pas recommandée.

Des effets sur la vision

Des cas d'anomalies visuelles ont été rapportés spontanément en rapport avec l'ingestion de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5 (voir rubrique 4.8). Cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique, une condition rare, ont été rapportés spontanément et dans une étude observationnelle 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 malformation visuelle soudaine, ils doivent cesser de prendre du sildénafil et consulter immédiatement un médecin. (voir section 4.3).

Utilisation concomitante avec le ritonavir

L'administration concomitante de sildénafil et de ritonavir n'est pas recommandée (voir la section 4.5)

Utilisation concomitante avec des alpha-bloquants

La prudence est conseillée lorsque le sildénafil est administré à des patients prenant un alpha-bloquant car la co-administration peut entraîner une hypotension symptomatique chez quelques individus sensibles (voir la section 4.5). Cela est le plus susceptible de se produire dans les 4 heures suivant l'administration du sildénafil. Afin de minimiser les hypotensions posturales potentielles, les patients doivent être hémodynamiquement stables sur l'alphabloquant traitement pour commencer le traitement par le sildénafil. L'administration du sildénafil à une dose de 25 mg devrait être prise en compte (voir section 4.2). En outre, les médecins devraient conseiller aux patients quoi faire en cas de des symptômes hypotenseurs posturaux.

Effet sur le saignement

Des études sur des plaquettes humaines indiquent que le sildénafil potentialise l'effet antiagrégant du sodium nitroprussiate in vitro. Il n'existe aucune information de sécurité sur l'administration de sildénafil à des patients atteints troubles de la coagulation ou ulcération peptique active. Par conséquent, le sildénafil doit être administré à ces patients seulement après une évaluation soigneuse des avantages et des risques.

L'enrobage du comprimé de sildénafil contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, le déficit en Lapp lactase ou la malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Le sildénafil n'est pas indiqué chez les femmes.

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

Effets des autres médicaments sur le sildénafil

Études in vitro



IMPACT HEALTHCARE PVT. LTD.

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

SIDEGRA -100

Le sildénafil est principalement métabolisé par les isoenzymes 3A4 (voie principale) et 2C9 (voie secondaire) du cytochrome P450 (CYP). Donc, les inhibiteurs de ces isoenzymes peuvent diminuer la clairance du sildénafil.

Études 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 P 450 à l'état d'équilibre (500 mg deux fois par jour), a entraîné une augmentation de 300% (4 fois) du Cmax du sildénafil et une augmentation de 1.000% (11 fois) de l'ASC du sildénafil. Après 24 heures, les concentrations plasmatiques du sildénafil étaient encore 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 P 450. 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 Mises en garde et précautions d'emploi), 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% du Cmax 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 Posologie et mod d'administration). On peut s'attendre à avoir des effets plus marqués avec des inhibiteurs plus puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'itraconazole.

On a observé une augmentation de 182% de l'exposition systémique au sildénafil (ASC) lors de l'administration d'une dose unique de 100 mg de sildénafil avec l'érythromycine (inhibiteur spécifique du CYP3A4) à l'état d'équilibre (500 mg deux fois par jour pendant 5 jours). 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, sur le Cmax, sur le Tmax, sur la constante de vitesse d'élimination ou sur la demi-vie du sildénafil ou de son principal métabolite circulant. Chez le volontaire sain, l'administration conjointe de sildénafil (50 mg) et de cimétidine (800 mg), un inhibiteur du cytochrome P450 et un inhibiteur non spécifique du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 56% des concentrations plasmatiques du sildénafil.

Le jus de pamplemousse est un faible inhibiteur du métabolisme médié par le CYP3A4 au niveau de la paroi intestinale et pourrait légèrement augmenter les concentrations



IMPACT HEALTHCARE PVT. LTD.

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

SIDEGRA -100

plasmatiques du sildénafil. Les antiacides (hydroxyde de magnésium / hydroxyde d'aluminium) en doses uniques n'ont pas d'effet sur la biodisponibilité du sildénafil. Bien que des études portant spécifiquement sur les interactions n'aient pas été menées pour tous les médicaments, l'analyse pharmacocinétique de population a montré que l'administration concomitante de substances du groupe des inhibiteurs du CYP2C9 (telles que la tolbutamide, la warfarine, la phénytoïne), ou du CYP2D6 (telles que les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, les antidépresseurs tricycliques), de diurétiques thiazidiques et apparentés, de diurétiques de l'anse et épargneurs potassiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes calciques, des antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques ou des inducteurs du métabolisme médié par les CYP450 (tels que la rifampicine et les barbituriques), était sans effet sur les propriétés pharmacocinétiques du sildénafil.

Le nicorandil est un hybride d'activateur des canaux potassiques et de 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

Études in vitro:

Le sildénafil est un faible inhibiteur des isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$) du cytochrome P450. La concentration plasmatique maximale du sildénafil étant d'environ $1 \mu M$ après administration aux doses recommandées, il est peu probable que le VIAGRA affecte la clairance des substrats de ces isoenzymes. Aucune donnée d'interaction entre le sildénafil et des inhibiteurs non spécifiques des phosphodiésterases sildénafil que le sildénafil ou le dipyridamole n'est disponible.

Études in vivo:

Compte tenu de la connaissance de son mode d'action au niveau de la voie monoxyde d'azote / GMPc (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques), 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 ou avec des dérivés nitrés sous quelque forme que ce soit est donc contre-indiquée (voir rubrique Contre-indications).

L'administration concomitante de sildénafil à des patients prenant un traitement alpha-bloquant peut entraîner une hypotension symptomatique chez un faible nombre de sujets sensibles. Ceci survient le plus souvent dans les 4 heures suivant la prise de sildénafil (voir rubriques Posologie et mode d'administration et Mises en garde et précautions d'emploi). 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 mmHg, 9/5 mmHg, et 8/4 mmHg et des réductions additionnelles moyennes de la pression artérielle en position debout de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg et 4/5 mmHg, respectivement, ont été observées. Lorsque le sildénafil et la doxazosine étaient administrés simultanément chez des patients stabilisés sous traitement



IMPACT HEALTHCARE PVT. LTD.

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

SIDEGRA -100

par doxazosine, des rapports peu fréquents de patients ayant une hypotension orthostatique symptomatique ont été recensés. Ces rapports incluait des vertiges et des sensations ébrieuses mais aucune nesyncope.

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 (150mg).

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, bêtabloquants, IEC, inhibiteurs de l'angiotensine II, vasodilatateurs, antihypertenseurs d'action centrale, antagonistes adrénergiques, inhibiteurs calciques et alpha bloquants. Dans une étude d'interaction spécifique où le sildenafil (100 /50 mg) a été administré avec l'amlodipine chez des patients hypertendus, on a observé une diminution supplémentaire de la pression artérielle systolique de 8 mmHg en position couchée. La diminution supplémentaire de la pression artérielle diastolique correspondante était de 7 mmHg en position couchée. Ces diminutions supplémentaires de la pression artérielle étaient similaires à celles observées lors de l'administration du sildénafil seul à des volontaires sains (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques).

Le sildénafil (100 /50 mg) n'affecte pas la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du saquinavir et du ritonavir, deux antiprotéases substrats du CYP3A4.

Chez des volontaires masculins en bonne santé, 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 de 42% du Cmax du bosétan (125 mg b.i, d).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Le sildénafil n'est pas indiqué chez les femmes.

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

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

Il n'y avait pas d'effet sur la motilité des spermatozoïdes ou la morphologie après chaque 100 mg de dose orale unique de sildénafil chez des volontaires sains (voir 5.1).

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



IMPACT HEALTHCARE PVT. LTD.

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

SIDEGRA -100

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

Des étourdissements et une altération de la vision ayant été signalés au cours des essais cliniques portant sur le sildénafil, les patients devraient être informés de la manière dont ils réagissent au sildénafil avant de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables **Résumé du profil de sécurité**

Le profil de sécurité de Sildenafil est basé sur 9570 patients ayant reçu les doses recommandées au cours de 74 essais cliniques contrôlés versus placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques parmi les patients traités par sildenafil ont été des céphalées, rougeurs, dyspepsie, troubles de la vision, congestion nasale, sensations vertigineuses et altération de la vision des couleurs.

Les effets indésirables rapportés au cours de la surveillance post-Marketing concernent une période estimée à plus de >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 récapitulatif des effets indésirables

Dans le tableau ci-dessous tous les effets indésirables cliniquement importants, apparus au cours des essais cliniques à une incidence plus importante que le placebo, sont listés par classes de systèmes d'organes et par fréquence (très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ et $< 1/1000$)).

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

Tableau 1: effets indésirables cliniquement importants rapportés avec une incidence 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'orgue	Très commun	Commun (>1/100 and <1/10)	Rare (>1/1000 et <1/100)	Rare (>1/10000 et <1/1000)
Infections et infestations			Rhinite	
Troubles du système immunitaire			L'hypersensibilité	



IMPACT HEALTHCARE PVT. LTD.

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

SIDEGRA -100

Troubles du système nerveux	Maux de tête,	vertiges	Somnolence, Hypoesthésie	Cérébrovasculaire accident, Ischémique transitoire attaque, Saisie,* Récurrence des crises, * Syncope
Troubles oculaires		Couleur visuelle distorsions **, Visuel perturbation, Vision brouillée	Larmoiement troubles ***, Douleur oculaire, Photophobie, Photopsia, Oculaire hyperémie, Visuel luminosité, Conjonctivite	Antérieur non artéritique optique ischémique neuropathie (NAION), *Rétinien vasculaire occlusion,* Hémorragie rétinienne, Artériosclérotique la rétinopathie, Trouble de la rétine, Glaucome, Défaut de champ visuel, Diplopia, Acuité visuelle réduite, Myopie, Asthénopie, Corps flottants vitreux, Trouble de l'iris, Mydriasis, Halo vision, OEdème oculaire, Gonflement des yeux, Trouble de la vue, Conjonctival hyperémie, Irritation de l'oeil, Sensation anormale chez oeil, OEdème des



IMPACT HEALTHCARE PVT. LTD.

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

SIDEGRA -100

				paupières, Décoloration sclérale
troubles de l'audition et du labyrinthe			Vertige, Acouphènes	Surdité
Troubles cardiaques			tachycardie, Palpitations	Mort cardiaque subite,* Infarctus du myocarde, Ventriculaire arythmie, *Fibrillation auriculaire, angine instable
Troubles vasculaires		Chasse d'eau chaude	Hypertension, Hypotension	
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		Chasse d'eau chaude	Épistaxis Congestion des sinus	Congestion des sinus Étanchéité de la gorge, OEdème nasal,
Troubles gastrointestinaux		Chasse d'eau chaude	Gastro oesophagien maladie de reflux, Vomissement, Douleur abdominale plus haut, Bouche sèche	Hypoesthésie orale
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané			Rash	Stevens-Johnson Syndrome (SJS), * Épidermique toxique Nécrolyse (TEN) *
Troubles Musculosquelettique Etdu tissu			Myalgie, Douleur aux extrémités	
Troubles rénal et urinaire			Hématurie	
Troubles de l'appareil reproducteur et				Hémorragie pénienne,



IMPACT HEALTHCARE PVT. LTD.

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

SIDEGRA -100

des glandes mammaires				
Troubles généraux et conditions du site d'administration			Douleurs à la poitrine Fatigue Sensation de chaleur	Irritabilité
Enquête			Augmentation de la fréquence cardiaque	

*Déclaré lors de la surveillance après commercialisation uniquement.

**Distorsions visuelles de la couleur: chloropsie. Chromatopsia, Cyanopsie. Ervthropsie et Xanthopsie **

Troubles du lacrimage: sécheresse oculaire. Trouble lacrymal et larmoiement accru

4.9. Surdosage

Lors des études chez des volontaires recevant des doses uniques allant jusqu'à 800 mg, les effets indésirables étaient les mêmes qu'aux doses plus faibles, mais leur incidence et leur sévérité étaient accrues. Des doses de 200 mg n'apportent pas une efficacité supérieure, mais l'incidence des effets indésirables (céphalées, rougeur de la face, sensations vertigineuses, dyspepsie, congestion nasale, troubles de la vision) était augmentée. En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être mises en oeuvre selon les besoins. Une dialyse rénale ne devrait pas accélérer la clairance du sildénafil, celui-ci étant fortement lié aux protéines plasmatiques et non éliminé par les urines.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments urologiques; médicaments utilisés pour le dysfonctionnement érectile. Code ATC: G04B E03.

Mécanisme d'action

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

Le mécanisme physiologique responsable de l'érection implique la libération de monoxyde d'azote. Dans le corps caverneux lors de la stimulation sexuelle. L'oxyde d'azote active alors l'enzyme guanylate cyclase, ce qui entraîne une augmentation des concentrations de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) induisant un relâchement des muscles lisses du corps caverneux et favorisant l'afflux sanguin.

**IMPACT HEALTHCARE PVT. LTD.**

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

SIDEGRA -100

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

Effets pharmacodynamiques :

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

Efficacité clinique et sécurité

Deux études cliniques ont été spécifiquement conçues pour évaluer la fenêtre de temps après le dosage au cours duquel le sildénafil pourrait provoquer une érection en réponse à une stimulation sexuelle. Dans une pléthysmographie pénienne. (RigiScan) chez des patients à jeun, le délai médian d'apparition chez ceux ayant obtenu une érection de 60% la rigidité (suffisante pour les rapports sexuels) était de 25 minutes (intervalle de 12 à 37 minutes) sous sildénafil. Dans une étude distincte RigiScan, le sildénafil était encore capable de produire une érection en réponse à stimulation 4-5 heures après la dose.

Le sildénafil entraîne une diminution légère et transitoire de la pression artérielle qui, dans la majorité des cas, ne parvient pas à être traduit en effets cliniques. Le maximum moyen diminue la pression artérielle systolique en supination. Après l'administration orale de 100 mg de sildénafil, la posologie était de 8,4 mmHg. Le changement correspondant en supination la pression artérielle diastolique était de 5,5 mmHg. Ces baisses de la pression artérielle sont compatibles avec les effets vasodilatateurs du sildénafil, probablement dus à une augmentation des taux de GMPc dans le muscle lisse vasculaire. Des doses orales uniques de sildénafil allant jusqu'à 100 mg chez des volontaires sains n'ont produit aucun effet cliniquement significatif sur l'ECG.

Dans une étude des effets hémodynamiques d'une dose unique, de 100 mg de sildénafil par voie orale chez 14 patients souffrant de maladies coronariennes graves (CAD) (> 70% de sténose d'au moins une artère= coronaire), la valeur moyenne au repos les pressions sanguines systoliques et diastoliques ont diminué de 7% et 6% respectivement par rapport aux valeurs initiales. La pression artérielle systolique pulmonaire moyenne a diminué de 9%. Le sildénafil



IMPACT HEALTHCARE PVT. LTD.

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

SIDEGRA -100

n'a montré aucun effet sur les maladies cardiaques, et n'a pas altéré le flux sanguin à travers les artères coronaires sténosées.

Un essai en double aveugle contrôlé par placebo sur le stress à l'effort a porté sur 144 patients atteints de dysfonction érectile et d'angine de poitrine stable chronique qui recevaient régulièrement des médicaments anti-angineux (à l'exception des nitrates). Les résultats n'ont montré aucune différence cliniquement significative entre le sildénafil et le placebo en temps de limitation d'angine. Des différences légères et transitoires dans la discrimination des couleurs (bleu / vert) ont été détectées chez certains sujets qui utilisaient le test de teinte Farnsworth-Munsell 100 une heure après l'administration d'une dose de 100 mg, avec aucun effet évident après 2 heures après la dose. Le mécanisme postulé pour ce changement de discrimination de couleur est lié à inhibition de la PDE6, impliquée dans la cascade de phototransduction de la rétine. Le sildénafil n'a pas de effet sur l'acuité visuelle ou la sensibilité au contraste. Dans une étude de petite taille contrôlée par placebo de patients atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge précoce et documentée (n=9), sildénafil (dose unique, 100 mg) aucun changement significatif dans les tests visuels menés (acuité visuelle, grille d'Amsler, discrimination des couleurs feu simulées, périmètre Humphrey et photostress).

Il n'existait aucun effet sur la motilité ou la morphologie des spermatozoïdes après l'administration de doses uniques de sildénafil par voie orale à 100 mg par voie orale sur les volontaires sains (voir rubrique 4.6).

Informations complémentaires 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 hypertendus (30,9%), diabétiques (20,3%), cardiopathie ischémique (5,8%), hyperlipidémie (19,8%), lésion 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 troubles pelviens. Post-radiothérapie, les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère et les patients présentant certaines conditions cardiovasculaires.

Dans les études à doses fixes, les proportions de patients rapportant que le traitement améliorait leurs érections étaient de 62% (25 mg), 74% (50 mg) et 82% (100 mg), contre 25% sous placebo. Dans des essais cliniques contrôlés, le taux d'abandon du sildénafil était faible et similaire à celui du placebo.

Dans tous les essais, la proportion de patients rapportant une amélioration du sildénafil était la suivante: dysfonction érectile psychogène (84%), dysfonction érectile mixte (77%), érectile organique dysfonctionnement (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



IMPACT HEALTHCARE PVT. LTD.

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

SIDEGRA -100

L'agence européenne des médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études avec le sildénafil dans tous les sous-groupes 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 sildénafil est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues de 30 à 120 minutes après administration orale chez un sujet à jeun. La biodisponibilité orale absolue est de 41% en moyenne 25 à 63 %. Après administration orale de sildénafil, l'augmentation de l'ASC et du Cmax 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 Tmax de 60 minutes et une baisse moyenne du Cmax de 29 %.

Distribution

Le volume de distribution moyen, 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 totale maximale moyenne de sildénafil est approximativement de 440ng/ml (CV 40 %). Puisque le sildénafil (et son principal métabolite circulant, le 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 sildenafil (100 mg en dose unique), moins de 0,0002 % de la dose administrée (en moyenne 188 ng) se retrouvait dans l'éjaculat obtenu 90 minutes après l'administration.

Biotransformation

Le 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 totale du sildénafil est de 41 l/h, avec comme résultat la durée d'une demi-vie d'élimination 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 les groupes de patients particuliers



IMPACT HEALTHCARE PVT. LTD.

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

SIDEGRA -100

Personnes âgées

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

Insuffisants rénaux

Chez des volontaires présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine =30 à 80 ml/min), le profil pharmacocinétique du sildénafil n'était pas modifié après une administration unique par voie orale de 50 mg. L'ASC et le Cmax du métabolite N-déméthylé étaient augmentées de 126 % et 73 %, respectivement, par rapport à des volontaires de même âge sans insuffisance rénale. Toutefois, étant donné la forte variabilité inter-sujette, 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 de 100 % de l'ASC et de 88 % du Cmax par rapport aux volontaires de même âge sans insuffisance rénale. De plus, l'ASC et le Cmax du métabolite N-déméthylé avaient significativement augmenté, respectivement de 79% et 200%.

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 a été réduite, entraînant une augmentation de l'ASC (84 %) et du Cmax (47 %) comparativement aux volontaires de même âge sans insuffisance hépatique. Les caractéristiques pharmacocinétiques du sildénafil n'ont pas été étudiées chez les patients présentant des insuffisants hépatiques sévères.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques n'ont révélés aucun risque particulier pour l'homme d'après les études conventionnelles d'innocuité. Pharmacologie de sécurité, toxicité à doses répétées, génotoxicité, potentiel carcinogène et toxicité pour reproduction et développement.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. -Liste des excipients

S.No.	Composition	Pharmacopée de Référence	Std. qty/ Batch in(k.g) Batch size: 1 Lac. Tabs.	Fonction
1.	**La cellulose microcristalline	BP	18.0	Diluant
2.	Lactose	BP	15.0	Diluant
3.	Povidone	BP	1.00	Classeur



IMPACT HEALTHCARE PVT. LTD.

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

SIDEGRA -100

4.	Alcool isopropylique	IH	16.0	Classeur
5.	Talc purifié	BP	0.50	Lubrifiant
6.	Stéarate de magnésium	BP	0.750	Agent fluide
7.	Croscarmellose sodique	BP	2.0	Désintégrants
8.	Crospovidone	BP	1.0	Superdésintégrant
9.	Silice colloïdale anhydre	BP	0.60	Stabilisateur
10.	La cellulose microcristalline	BP	3.150	Classeur
11.	Hypromellose	BP	0.600	Agent de revêtement
12.	Hypromellose (E-5)	BP	0.100	Agent de revêtement
13.	Citrate de triéthyle	BP	0.075	Agent de revêtement
14.	Le dioxyde de titane	BP	0.090	Agent de revêtement
15.	Talc purifié	BP	0.045	Agent de revêtement
16.	Couleur Lac Ponceau 4R	IH	0.090	Agent de revêtement
17.	Alcool isopropylique (IPA)	BP	7.850	Agent de revêtement
18.	Dichlorométhane (MDC)	BP	26.600	Agent de revêtement

6.2. Incompatibilités

N'est pas applicable.

6.3. Durée de conservation

24 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver dans un endroit frais et sombre. Protéger de la lumière directe du soleil.

TENIR TOUS MEDICAMENTS HORS DE LA PORTEE DES ENFANTS

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés pelliculés biconvexes de couleur rougeâtre

Type d'emballage

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

1 blister de 4 comprimés

Emballage primaire



IMPACT HEALTHCARE PVT. LTD.

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

SIDEGRA -100

Aluminium- PVC transparent (emballage sous blister)

Emballage secondaire

Carton avec notice

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Aucune exigence particulière.

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

Impact Health Care Pvt. Ltd

210, Maharaja Aggarsain Complex,

L.S.C n ° 7, secteur 9 de Rohini, Delhi-110085, Inde

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

En attente

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10-08-2023

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I