

## MENTIONS LEGALES

### XYBILUN 50 MG-75 MG-100 MG, FILM ORODISPERSIBLE

#### COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pour un film orodispersible :

XYBILUN 50mg : Sildénafil citrate 70,2mg, Quantité correspondante de sildénafil : 50mg.

XYBILUN 75mg : Sildénafil citrate 105,3mg, Quantité correspondante de sildénafil : 75mg.

XYBILUN 100mg : Sildénafil citrate 140,4 mg, Quantité correspondante de sildénafil :100mg.

#### Liste des excipients

Maltodextrine, glycérol, polysorbate 20, monocaprylate de propylèneglycol, dispersion de poly(acétate de vinyle) à 30 pour cent, arôme citron et pamplemousse (huile essentielle de citron, citral, linalol, huile essentielle de pamplemousse, huile essentielle d'orange, nootkatone, butylhydroxyanisole (E320), acide ascorbique (E300), maltodextrine, gomme arabique (E414)), sucralose, dioxyde de titane (E171), indigotine.

#### FORME PHARMACEUTIQUE

Film orodispersible.

Xybilun 50 mg : Bande de film carré, souple, bleu clair, opaque (30 mm x 30 mm).

Xybilun 75 mg : Bande de film rectangulaire, souple, bleu clair, opaque (30 mm x 45 mm).

Xybilun 100 mg : Bande de film rectangulaire, souple, bleu clair, opaque (40 mm x 45 mm).

#### DONNEES CLINIQUES

##### Indications thérapeutiques

XYBILUN est indiqué chez les hommes adultes présentant des troubles de l'érection, ce qui correspond à l'incapacité d'obtenir une érection du pénis suffisante pour une activité sexuelle satisfaisante.

Une stimulation sexuelle est requise pour que XYBILUN soit efficace.

##### 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 avant toute activité sexuelle. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être portée à 100 mg ou réduite à 25 mg. La dose maximale recommandée est de 100 mg. La fréquence maximale d'utilisation est d'une fois par jour.

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

###### Population particulières

###### Sujets âgés

Un ajustement de la dose n'est pas requis chez les personnes âgées ( $\geq 65$  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 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 envisagée. Selon l'efficacité et la tolérance, la dose peut être progressivement portée à 50 mg 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**

XYBILUN est contre-indiqué chez les personnes de moins de 18 ans.

### **Utilisation chez les patients prenant d'autres médicaments**

A l'exclusion du ritonavir pour lequel l'association n'est pas conseillée (voir section Mises en garde spéciales et précautions d'emploi), l'utilisation d'une dose initiale de 25 mg doit être envisagée chez les patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP 3A4 (voir section Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Afin de minimiser l'éventuelle survenue d'une hypotension orthostatique chez les patients recevant un traitement alpha-bloquant, les patients sous traitement alpha-bloquant doivent être stabilisés avant d'initier un traitement par le sildénafil. De plus, une initiation du traitement à la dose de 25 mg doit être envisagée (voir sections Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

### **Mode d'administration**

XYBILUN est à prendre par voie orale sans eau. Si la personne le désire, XYBILUN peut également être pris avec de l'eau.

Le film orodispersible doit être placé dans la bouche, sur la langue, et avalé après dissolution. Il doit être pris immédiatement après son retrait du sachet.

## **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 du monoxyde d'azote/guanosine monophosphate cyclique (GMPc) (voir section 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 (comme le nitrite d'amyle) ou avec des 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-indiqué en raison du risque d'hypotension symptomatique (voir section et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

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 les patients avec des troubles cardiovasculaires sévères comme un angor instable ou une insuffisance cardiaque grave).

XYBILUN 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 section Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

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

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

On pratiquera 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 section Propriétés pharmacodynamiques). 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.

XYBILUN potentialise les effets hypotenseurs des dérivés nitrés (voir section Contre-indications).

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 cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire, hypertension et hypotension ont été rapportés lors de l'utilisation de XYBILUN.

La plupart de ces patients, mais pas tous, présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants. De nombreux événements ont été rapportés comme s'étant produits au cours ou peu de temps après un rapport sexuel et quelques-uns comme s'étant produits après l'utilisation de XYBILUN 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 une 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 section Effets indésirables). 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 section Effets indésirables). Les patients doivent être avertis qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, quelle qu'elle soit, ils doivent arrêter la prise de XYBILUN et consulter immédiatement un médecin (voir section Contre-indications).

### **Utilisation concomitante de ritonavir**

L'administration concomitante de sildénafil et de ritonavir n'est pas conseillée (voir section Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

### **Utilisation concomitante d'alpha-bloquants**

La prudence est recommandée lorsque le 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 sujets sensibles (voir section Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). 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 section Posologie et mode d'administration). Par ailleurs, les médecins doivent avertir leurs patients de la conduite à tenir en cas de symptômes d'hypotension orthostatique.

### **Effet 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 du sildénafil chez les patients présentant des troubles hémorragiques ou un ulcère gastroduodéal évolutif. Le sildénafil ne doit donc être administré chez ces patients qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice-risque.

### **Femmes**

XYBILUN n'est pas indiqué chez la femme.

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

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

#### *Études in vitro*

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 et les inducteurs de ces isoenzymes peuvent augmenter 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 P450, à l'état d'équilibre (500 mg deux fois par jour), a entraîné une augmentation de 300% (4 fois) de la  $C_{max}$  du sildénafil et une augmentation de 1000% (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 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 section Mises en garde spéciales 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 % de la  $C_{max}$  du sildénafil et une augmentation de 210 % de l'ASC du sildénafil. Le sildénafil n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du saquinavir (voir section Posologie et mode 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 modéré 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 la  $C_{max}$ , sur le  $T_{max}$ , 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 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. 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  $C_{max}$  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 de dérivé nitré. En raison de la composante dérivé 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 XYBILUN affecte 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.

##### *Études in vivo*

Compte tenu de la connaissance de son mode d'action au niveau de la voie monoxyde d'azote / GMPc (voir section 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 section Contre-indications).

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 section 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 section Posologie et mode d'administration et Mise en garde spéciales 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 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, 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 sildénafil (100 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 section propriétés pharmacodynamiques).

Le sildénafil (100 mg) n'affecte pas la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du saquinavir et du ritonavir, deux antiprotéases 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 du bosentan et une augmentation de 42% de la  $C_{max}$  du bosentan (125 mg deux fois par jour).

## **Fertilité, grossesse et allaitement**

XYBILUN 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, aucun effet indésirable pertinent n'a été observé après administration orale de 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 section Propriétés pharmacodynamiques).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Comme des sensations vertigineuses et des troubles de la vision ont été rapportés dans les études cliniques avec le sildénafil, les patients doivent connaître la manière dont ils réagissent à XYBILUN avant de conduire un véhicule ou de manipuler des machines.

## **Effets indésirables**

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité du sildénafil est basé sur 9570 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 des céphalées, rougeurs, dyspepsie, congestion nasale, sensations vertigineuses, nausées, bouffées de chaleur, perturbation visuelle, cyanopsie et vision trouble.

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 des effets indésirables

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

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont 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 systèmes d'organes	Très fréquents ( $\geq 1/10$ )	Fréquents ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Peu fréquents ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Rares ( $\geq 1/10000$ , $< 1/1000$ )
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		Perturbation visuelle, Altération de la vision des couleurs**, Vision trouble	Conjonctivite, Intensification de la luminosité, Hyperhémie oculaire, Photophobie, Photopsie, Douleur oculaire, Troubles lacrymaux***	Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN)*, Occlusion vasculaire rétinienne*, Hémorragie rétinienne, Rétinopathie d'origine artériosclérotique, Trouble rétinien, 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, Œdème oculaire, Gonflement oculaire, Trouble oculaire, Hyperémie conjonctivale, Irritation oculaire, Sensations oculaires anormales, Œdème palpébral, Décoloration sclérale
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertiges, Acouphènes	Surdité
Affections cardiaques			Palpitations, Tachycardies,	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, Œdème nasal, Sécheresse nasale
Affections gastro-intestinales		Nausées, dyspepsie	Reflux gastro-oesophagien, Douleur abdominale haute, Vomissements, Bouche sèche	Hypoesthésie orale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash	Syndrome de Stevens-Johnson (SJS)*, Syndrome de Lyell*
Affections musculo-squelettiques et systémiques			Myalgie, douleurs des extrémités	
Affections du rein et des voies urinaires			Hématurie	
Affections des organes de reproduction et du sein				Hématospermie, Hémorragie du pénis, Priapisme*, Erection augmentée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			Douleur thoracique, 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, érythroopsie 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 : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

### **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 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.

## **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **Propriétés pharmacodynamiques**

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

#### **Mécanisme d'action**

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

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

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 montré 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 plus de 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 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 sildénafil pouvait induire une érection en réponse à une stimulation sexuelle. Dans une étude de pléthysmographie pénienne (RigiScan) chez des patients à jeun prenant du sildénafil, 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). Dans une autre étude avec RigiScan, le sildénafil pouvait encore induire une érection en réponse à une stimulation sexuelle 4 à 5 heures après l'administration.

Le sildénafil 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 administration orale de 100 mg de sildénafil était de 8,4 mmHg. Le changement correspondant de la pression artérielle diastolique en position couchée était de 5,5 mmHg. Ces baisses de pression artérielle sont compatibles avec les effets vasodilatateurs du sildénafil, probablement en raison de l'augmentation des concentrations de GMPc dans les muscles vasculaires lisses. Des doses orales uniques de sildénafil 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 sildénafil chez 14 patients présentant une coronaropathie sévère (sténose > 70% d'au moins une coronaire), la pression artérielle systolique et diastolique moyenne au repos a diminué respectivement de 7% et 6% par rapport à la valeur de départ. La pression systolique pulmonaire moyenne a diminué de 9%. Aucun

effet du sildénafil 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 sildénafil et le placebo sur le délai d'apparition d'une crise d'angor.

Des différences légères et passagères dans la différenciation des couleurs (bleu et vert) ont été détectées chez certains sujets en utilisant le test Farnsworth-Munsell 100 évaluant la distinction des nuances une heure après l'administration d'une dose de 100 mg ; deux heures après l'administration, plus aucun effet n'était remarqué. 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 photo-transduction 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 précoce (n=9), le sildénafil (dose unique, 100 mg) n'a montré aucune modification significative lors des tests visuels (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 section Fertilité, grossesse et allaitement).

#### *Autres informations concernant les essais cliniques*

Dans les études cliniques, le sildénafil a été administré à plus de 8 000 patients âgés de 19 à 87 ans. Les groupes de patients suivants étaient représentés : personnes âgées (19,9%), patients souffrant d'hypertension (30,9%), de diabète sucré (20,3%), de cardiopathie ischémique (5,8%), d'hyperlipidémie (19,8%), 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 étaient peu représentés ou exclus des études cliniques : patients ayant subi une intervention chirurgicale au niveau du pelvis ou une radiothérapie, patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère et patients présentant certaines affections cardiovasculaires (voir section Contre-indications).

Dans les études à dose fixe, la proportion des 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.

En cumulant toutes les études, la proportion de patients sous sildénafil signalant une amélioration était (par population) de 84% (troubles érectiles psychogènes), 77% (troubles érectiles mixtes), 68% (troubles érectiles organiques), 67% (personnes âgées), 59% (diabète sucré), 69% (cardiopathie ischémique), 68% (hypertendus), 61% (résection transurétrale de la prostate), 43% (prostatectomie radicale), 83% (lésion de la moelle épinière) et 75% (dépression). La tolérance et l'efficacité du sildénafil se maintenaient dans les 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 le médicament de référence contenant du sildénafil dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (voir section posologie et mode d'administration pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

#### **Propriétés pharmacocinétiques**

##### **Absorption**

Le sildénafil est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues en 30 à 120 minutes (médiane : 60 minutes) après administration orale chez un sujet à jeun. La biodisponibilité orale absolue est de 41% en moyenne (intervalle : 25 à 63%). Après administration orale de sildénafil, l'augmentation de l'ASC et de la  $C_{max}$  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  $T_{max}$  de 60 minutes et une baisse moyenne de la  $C_{max}$  de 29%.

## **Distribution**

Le volume de distribution moyen ( $V_d$ ) 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 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 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 microsomaux 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 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 (50 mg) n'était pas modifié après une administration unique par voie orale. L'ASC et la  $C_{max}$  du métabolite N-déméthylé étaient augmentées jusqu'à 126 % et jusqu'à 73 % respectivement par rapport à des volontaires de même âge sans insuffisance rénale. Toutefois, étant donné l'importante variabilité inter-sujets, ces différences n'étaient pas statistiquement significatives. Chez des volontaires souffrant d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), la clairance du sildénafil était diminuée, ce qui entraînait une augmentation de 100% de l'ASC et de 88% de la  $C_{max}$  par rapport aux volontaires de même âge sans insuffisance rénale. De plus, l'ASC et la  $C_{max}$  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  $C_{max}$  (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.

## **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.

## **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **Durée de conservation**

3 ans.

### **Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

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

Chaque film orodispersible est conditionné dans un sachet en laminé extrudé (PET/aluminium).

Boîtes de 2, 4, 8 ou 12 films orodispersibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **IBSA PHARMA SAS**

PARC DE SOPHIA-ANTIPOLIS  
LES TROIS MOULINS, 280 RUE DE GOA  
06600 ANTIBES  
FRANCE

## **PRESENTATION**

AMM XYBILUN 50mg (boîte de 12 films orodispersibles sous sachet) : 34009 301 178 4 2

AMM XYBILUN 75mg (boîte de 12 films orodispersibles sous sachet) : 34009 301 178 8 0

AMM XYBILUN 100mg (boîte de 12 films orodispersibles sous sachet) : 34009 301 179 2 7

Liste I.

Pour une information complète, contacter le laboratoire qui vous remettra sur simple demande le RCP :

IBSA PHARMA SAS  
Parc de Sophia-Antipolis,  
Les Trois Moulins, 280 rue de Goa  
06600 Antibes  
FRANCE

Tel 04 92 91 15 60 – Fax 04 92 91 15 30 – [www.ibsa-pharma.fr](http://www.ibsa-pharma.fr)

MLC-XYBILUN – Octobre 2021 [11.2021] Ed.03