

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sildénafil Teva 25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 25 mg de sildénafil (sous forme de citrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés bleus, en forme de losange arrondi, gravé "S 25" sur une face et lisse sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des hommes 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.

Une stimulation sexuelle est requise pour que Sildénafil Teva soit efficace.

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie orale.

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 Sildénafil Teva est pris avec de la nourriture, son action peut être retardée par rapport à une prise à jeun (voir rubrique 5.2).

Utilisation chez les personnes âgées :

Un ajustement de la dose n'est pas requis chez les personnes âgées.

Utilisation chez les insuffisants rénaux :

Les recommandations posologiques décrites au paragraphe "Utilisation chez l'adulte" peuvent s'appliquer 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 envisagée. Selon l'efficacité et la tolérance, la dose peut être portée à 50 ou 100 mg.

Utilisation chez les insuffisants hépatiques :

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 portée à 50 ou 100 mg.

Utilisation chez les enfants et les adolescents :

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

Utilisation chez les patients prenant d'autres médicaments :

A l'exclusion du ritonavir pour lequel l'association avec le Sildénafil n'est pas conseillée (voir rubrique 4.4), l'utilisation d'une dose initiale de 25 mg doit être envisagée chez les patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

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

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) (voir rubrique 5.1), il a été mis en évidence une potentialisation des effets hypotenseurs des dérivés nitrés par le sildénafil ; son administration concomitante avec des donneurs de monoxyde d'azote (comme le nitrite d'amyle) ou avec des dérivés nitrés 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 ex. des patients avec des troubles cardiovasculaires sévères comme un angor instable ou une insuffisance cardiaque grave).

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

La tolérance du sildénafil n'a pas été étudiée dans les sous-groupes de patients suivants : 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 rétiniques). Son utilisation chez ces patients est donc contre-indiquée.

4.4 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.

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

manifeste par une insuffisance grave du contrôle autonome de la pression artérielle.

Sildénafil Teva potentialise les effets hypotenseurs des dérivés nitrés (voir rubrique 4.3).

Depuis sa mise sur le marché, des événements cardiovasculaires graves tels que, infarctus du myocarde, angor instable, mort subite d'origine cardiaque, arythmie ventriculaire, hémorragie cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire, hypertension et hypotension ont été rapportés lors de l'utilisation de sildénafil. La plupart de ces patients, mais pas tous, présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants. De nombreux événements ont été rapportés comme s'étant produits au cours ou peu de temps après un rapport sexuel et quelques-uns comme s'étant produits 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.

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).

La tolérance et l'efficacité de l'association du sildénafil avec d'autres traitements des troubles érectiles n'ont pas été étudiées. Il n'est donc pas recommandé de recourir à de telles associations.

Des anomalies visuelles et des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique ont été rapportés suite à la prise de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5. Le patient doit être averti qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, il doit arrêter la prise de Sildénafil Teva et consulter immédiatement un médecin (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante de sildénafil et de ritonavir n'est pas conseillée (voir rubrique 4.5)

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 rubrique 4.5). Ceci survient le plus souvent dans les 4 heures suivant la prise de sildénafil. Afin de minimiser l'éventuelle survenue d'une hypotension orthostatique, les patients sous traitement alpha-bloquant doivent être stables sur le plan hémodynamique avant d'initier un traitement par sildénafil. Une initiation du traitement à la dose de 25 mg doit être envisagée (voir rubrique 4.2). Par ailleurs, les médecins doivent avertir leurs patients de la conduite à tenir en cas de symptômes d'hypotension orthostatique.

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 gastro-duodéal évolutif. Le sildénafil ne doit donc être administré chez ces patients qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice-risque.

Sildénafil Teva n'est pas indiqué chez la femme.

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

Effets d'autres médicaments sur le sildénafil :

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.

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 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 P450. Le sildénafil n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du ritonavir. Au regard de ces résultats pharmacocinétiques, l'administration concomitante de sildénafil et de ritonavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4), et en aucun cas la dose maximale de sildénafil ne doit dépasser 25 mg en 48 heures.

L'administration concomitante de 100 mg de sildénafil en prise unique et de l'antiprotéase saquinavir, un inhibiteur du CYP3A4, à l'état d'équilibre (1 200 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 rubrique 4.2). On peut s'attendre à avoir des effets plus marqués avec des inhibiteurs plus puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'itraconazole.

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 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 anti-acides (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 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 µM après administration aux doses recommandées, il est peu probable que Sildénafil Teva 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 rubrique 5.1), il a été mis en évidence une potentialisation des effets hypotenseurs des dérivés nitrés par le sildénafil ; son administration concomitante avec des donneurs de monoxyde d'azote ou avec des dérivés nitrés sous quelque forme que ce soit est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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 4.2 et 4.4). Dans trois études d'interactions médicamenteuses spécifiques, l'alpha-bloquant doxazosine (4 mg et 8 mg) et le sildénafil (25 mg, 50 mg ou 100 mg) ont été administrés simultanément chez des patients avec une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) stabilisée sous traitement par doxazosine. Dans les populations de ces études, des réductions additionnelles moyennes de la pression artérielle en décubitus de 7/7 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 alphabloquants. 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 rubrique 5.1).

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

4.6 Grossesse et allaitement

Sildénafil Teva n'est pas indiqué chez la femme.

Lors d'études de reproduction chez le rat et le lapin, aucun effet indésirable pertinent n'a été observé après administration orale de sildénafil.

4.7 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 sildénafile, les patients doivent connaître la manière dont ils réagissent à Sildénafile Teva avant de conduire un véhicule ou de manipuler des machines.

4.8 Effets indésirables

Le profil de sécurité de sildénafile est basé sur 8 691 patients ayant reçu les doses recommandées au cours de 67 essais cliniques contrôlés versus placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques parmi les patients traités par sildénafile 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 9 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.

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 ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$). De plus, la fréquence des effets indésirables cliniquement importants rapportés après la mise sur le marché est incluse en tant que fréquence indéterminée. 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.

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensations vertigineuses
Peu fréquent	Somnolence, Hypoesthésie
Rare	Accident vasculaire cérébral, Syncope
Fréquence indéterminée	Accident ischémique transitoire, Crise d'épilepsie, Récidive de crise d'épilepsie
Affections oculaires	
Fréquent	Troubles visuels, Altération de la vision des couleurs
Peu fréquent	Atteintes conjonctivales, Troubles oculaires, Troubles lacrymaux, Autres troubles de l'oeil
Fréquence indéterminée	Neuropathie optique ischémique antérieure non-artérielle (NOIAN), Occlusion vasculaire rétinienne, Altération du champ visuel
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige, Acouphènes
Rare	Surdité *
Affections vasculaires	

Fréquent	Rougeur
Rare	Hypertension, Hypotension
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations, Tachycardie
Rare	Infarctus du myocarde, Fibrillation auriculaire
Fréquence indéterminée	Arythmie ventriculaire, Angor instable, Mort subite d'origine cardiaque
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	Congestion nasale
Rare	Epistaxis
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Dyspepsie
Peu fréquent	Vomissements, Nausée, Bouche sèche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Eruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquence indéterminée	Priapisme, Erection prolongée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Douleur thoracique, Fatigue
Fréquence indéterminée	Mort subite d'origine cardiaque
Investigations	
Peu fréquent	Accélération des battements du coeur

* Troubles de l'oreille: Surdité subite. Des cas de diminution ou de perte de l'audition subites ont été rapportés chez un petit nombre de patients après commercialisation et au cours d'essais cliniques avec tous les inhibiteurs de la PDE5, dont le sildénafil.

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)  tait augmentée.

En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être mises en œuvre selon les besoins. Une dialyse rénale ne devrait pas accélérer la clairance du sildénafil, celui-ci étant fortement lié aux protéines plasmatiques et non éliminé par les urines.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : médicaments utilisés dans les troubles de l'érection, code ATC: G04B E03

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 d fici nte 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.

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 4.000 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.

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.

Aucune différence cliniquement significative n' a été mise en évidence entre le sildénafile et le placebo sur le délai d'apparition d'une crise d'angor au cours d'une épreuve d'effort dans une étude comparative, en double aveugle conduite chez 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).

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 phototransduction de la rétine. Le sildénafile 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 sildénafile (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 mobilité ou la morphologie des spermatozoïdes n'est apparu après l'administration par voie orale d'une dose unique de 100 mg de sildénafile chez le volontaire sain.

Autres informations concernant les essais cliniques :

Dans les études cliniques, le sildénafile 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 rubrique 4.3).

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 sildénafile était faible et similaire au placebo.

En cumulant toutes les études, la proportion de patients sous sildénafile 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 sildénafile se maintenaient dans les études à long terme.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

Le sildénafile 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 sildénafile, 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 sildénafile 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 (Vd) à l'état d'équilibre du sildénafile 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 sildénafile est approximativement de 440 ng/ml (CV 40 %). Puisque le sildénafile (et son principal métabolite circulant, N-déméthylé) est lié à 96 % aux protéines plasmatiques, la concentration plasmatique libre maximale moyenne de sildénafile est de 18 ng/ml (38 nM). La liaison aux protéines est indépendante des concentrations médicamenteuses totales.

Chez des volontaires sains recevant du sildénafile (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.

Métabolisme :

Le sildénafile 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 sildénafile. Le profil de sélectivité de ce métabolite envers les phosphodiésterases est similaire à celui du sildénafile ; *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 sildénafile. 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 sildénafile 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 sildénafile 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 sildénafile était diminuée entraînant des concentrations plasmatiques de sildénafile 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 sildénafile 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 sildénafile (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 de 126 % et 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 sildénafile 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 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 sildénafile 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.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu

Cellulose microcristalline
Hydrogénophosphate de calcium anhydre
Croscarmellose de sodium
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc
Laque d'aluminium carmin d'indigo (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
A conserver dans le conditionnement primaire d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes préformées (PVC/Aluminium) en boîtes de 1, 2, 4, 8 ou 12 comprimés.
10 x 1 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) pour délivrance à l'unité
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination <et manipulation>

Pas d'exigences particulières.

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht

Pays-Bas

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

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sildénafil Teva 50 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 50 mg de sildénafil (sous forme de citrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés bleus, en forme de losange arrondi, gravé "S 50" sur une face et lisse sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des hommes 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.

Une stimulation sexuelle est requise pour que Sildénafil Teva soit efficace.

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie orale.

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 Sildénafil Teva est pris avec de la nourriture, son action peut être retardée par rapport à une prise à jeun (voir rubrique 5.2).

Utilisation chez les personnes âgées :

Un ajustement de la dose n'est pas requis chez les personnes âgées.

Utilisation chez les insuffisants rénaux :

Les recommandations posologiques décrites au paragraphe "Utilisation chez l'adulte" peuvent s'appliquer 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 envisagée. Selon l'efficacité et la tolérance, la dose peut être portée à 50 ou 100 mg.

Utilisation chez les insuffisants hépatiques :

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 portée à 50 ou 100 mg.

Utilisation chez les enfants:

Sildénafil Teva n'est pas indiqué chez les personnes de moins de 18 ans. Il n'y a pas d'indication pour l'utilisation chez les enfants.

Utilisation chez les patients prenant d'autres médicaments :

A l'exclusion du ritonavir pour lequel l'association avec le Sildénafil n'est pas conseillée (voir rubrique 4.4), l'utilisation d'une dose initiale de 25 mg doit être envisagée chez les patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP3A4, (voir rubrique 4.5).

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

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) (voir rubrique 5.1), il a été mis en évidence une potentialisation des effets hypotenseurs des dérivés nitrés par le sildénafil ; son administration concomitante avec des donneurs de monoxyde d'azote (comme le nitrite d'amyle) ou avec des dérivés nitrés 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 ex. des patients avec des troubles cardiovasculaires sévères comme un angor instable ou une insuffisance cardiaque grave).

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

La tolérance du sildénafil n'a pas été étudiée dans les sous-groupes de patients suivants : 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 rétiniennes). **Son utilisation chez ces patients est donc contre-indiquée.**

4.4. 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.

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

obstructive hypertrophique) ou encore le syndrome rare d'atrophie systémique multiple, lequel se manifeste par une insuffisance grave du contrôle autonome de la pression artérielle.

Sildénafil Teva potentialise les effets hypotenseurs des dérivés nitrés (voir rubrique 4.3).

Depuis sa mise sur le marché, des événements cardiovasculaires graves tels que, infarctus du myocarde, angor instable, mort subite d'origine cardiaque, arythmie ventriculaire, hémorragie cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire, hypertension et hypotension ont été rapportés lors de l'utilisation de sildénafil. La plupart de ces patients, mais pas tous, présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants. De nombreux événements ont été rapportés comme s'étant produits au cours ou peu de temps après un rapport sexuel et quelques-uns comme s'étant produits 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.

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).

La tolérance et l'efficacité de l'association du sildénafil avec d'autres traitements des troubles érectiles n'ont pas été étudiées. Il n'est donc pas recommandé de recourir à de telles associations.

Des anomalies visuelles et des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique ont été rapportés suite à la prise de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5. Le patient doit être averti qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, il doit arrêter la prise de Sildénafil Teva et consulter immédiatement un médecin (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante de sildénafil et de ritonavir n'est pas conseillée (voir rubrique 4.5)

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 rubrique 4.5). Ceci survient le plus souvent dans les 4 heures suivant la prise de sildénafil. Afin de minimiser l'éventuelle survenue d'une hypotension orthostatique, les patients sous traitement alpha-bloquant doivent être stables sur le plan hémodynamique avant d'initier un traitement par sildénafil. Une initiation du traitement à la dose de 25 mg doit être envisagée (voir rubrique 4.2). Par ailleurs, les médecins doivent avertir leurs patients de la conduite à tenir en cas de symptômes d'hypotension orthostatique.

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 gastro-duodéal évolutif. Le sildénafil ne doit donc être administré chez ces patients qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice-risque.

Sildénafil Teva n'est pas indiqué chez la femme.

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

Effets d'autres médicaments sur le sildénafil :

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.

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 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 P450. Le sildénafil n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du ritonavir. Au regard de ces résultats pharmacocinétiques, l'administration concomitante de sildénafil et de ritonavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4), et en aucun cas la dose maximale de sildénafil ne doit dépasser 25 mg en 48 heures.

L'administration concomitante de 100 mg de sildénafil en prise unique et de l'antiprotéase saquinavir, un inhibiteur du CYP3A4, à l'état d'équilibre (1200 mg trois fois par jour), a entraîné une augmentation de 140 % de la C_{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 rubrique 4.2). On peut s'attendre à avoir des effets plus marqués avec des inhibiteurs plus puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'itraconazole.

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 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 anti-acides (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 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 μM après administration aux doses recommandées, il est peu probable que Sildénafil Teva affecte la clairance des substrats de ces isoenzymes.

Aucune donnée d'interaction entre le sildénafile et des inhibiteurs non spécifiques des phosphodiesterases 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 rubrique 5.1), il a été mis en évidence une potentialisation des effets hypotenseurs des dérivés nitrés par le sildénafile ; 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 4.3).

L'administration concomitante de sildénafile 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 sildénafile (voir rubriques 4.2 et 4.4). Dans trois études d'interactions médicamenteuses spécifiques, l'alpha-bloquant doxazosine (4 mg et 8 mg) et le sildénafile (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 sildénafile 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 sildénafile (50 mg) et de tolbutamide (250 mg) ou de warfarine (40 mg), deux substances métabolisées par le CYP2C9.

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

Le sildénafile (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 sildénafile 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 alphabloquants. Dans une étude d'interaction spécifique où le sildénafile (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 sildénafile seul à des volontaires sains (voir rubrique 5.1).

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

4.6 Grossesse et allaitement

Sildénafile Teva n'est pas indiqué chez la femme.

Lors d'études de reproduction chez le rat et le lapin, aucun effet indésirable pertinent n'a été observé après administration orale de sildénafile.

4.7 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 Sildénafil Teva avant de conduire un véhicule ou de manipuler des machines.

4.8 Effets indésirables

Le profil de sécurité de sildénafil est basé sur 8 691 patients ayant reçu les doses recommandées au cours de 67 essais cliniques 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, 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 9 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.

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 ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$). De plus, la fréquence des effets indésirables cliniquement importants rapportés après la mise sur le marché est incluse en tant que fréquence indéterminée. 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.

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensations vertigineuses
Peu fréquent	Somnolence, Hypoesthésie
Rare	Accident vasculaire cérébral, Syncope
Fréquence indéterminée	Accident ischémique transitoire, Crise d'épilepsie, Récidive de crise d'épilepsie
Affections oculaires	
Fréquent	Troubles visuels, Altération de la vision des couleurs
Peu fréquent	Atteintes conjonctivales, Troubles oculaires, Troubles lacrymaux, Autres troubles de l'oeil
Fréquence indéterminée	Neuropathie optique ischémique antérieure non-artérielle (NOIAN), Occlusion vasculaire rétinienne, Altération du champ visuel
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige, Acouphènes
Rare	Surdité *
Affections vasculaires	
Fréquent	Rougeur
Rare	Hypertension, Hypotension

Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations, Tachycardie
Rare	Infarctus du myocarde, Fibrillation auriculaire
Fréquence indéterminée	Arythmie ventriculaire, Angor instable, Mort subite d'origine cardiaque
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	Congestion nasale
Rare	Epistaxis
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Dyspepsie
Peu fréquent	Vomissements, Nausée, Bouche sèche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Eruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquence indéterminée	Priapisme, Erection prolongée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Douleur thoracique, Fatigue
Fréquence indéterminée	Mort subite d'origine cardiaque
Investigations	
Peu fréquent	Accélération des battements du coeur

* Troubles de l'oreille: Surdité subite. Des cas de diminution ou de perte de l'audition subites ont été rapportés chez un petit nombre de patients après commercialisation et au cours d'essais cliniques avec tous les inhibiteurs de la PDE5, dont le sildénafil.

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)  tait augmentée.

En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être mises en œuvre selon les besoins. Une dialyse rénale ne devrait pas accélérer la clairance du sildénafil, celui-ci étant fortement lié aux protéines plasmatiques et non éliminé par les urines.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : médicaments utilisés dans les troubles de l'érection, code ATC: G04B E03

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 d fici nte 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 phosphodiésterase 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.

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 phosphodiésterases connues. Il y a une sélectivité 10 fois plus importante par rapport à la PDE6, impliquée dans le processus de phototransduction de la rétine. Aux doses maximales recommandées, il y a une sélectivité de 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 4.000 fois plus sélectif pour la PDE5 que pour la PDE3, l'isoforme de la phosphodiésterase spécifique de l'AMPc impliquée dans le contrôle de la contractilité cardiaque.

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.

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 au cours d'une épreuve d'effort dans une étude comparative, en double aveugle conduite chez 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).

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 phototransduction de la rétine. Le sildénafil est sans effet sur l'acuité visuelle ou la sensibilité aux contrastes. Dans une étude contrôlée versus placebo chez un petit nombre de patients présentant une forme documentée de dégénérescence maculaire 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 mobilité 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.

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 rubrique 4.3).

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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

Le sildénafil est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues en 30 à 120 minutes (médiane : 60 minutes) après 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 sildénafile 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 (Vd) à l'état d'équilibre du sildénafile 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 sildénafile est approximativement de 440 ng/ml (CV 40 %). Puisque le sildénafile (et son principal métabolite circulant, N-déméthylé) est lié à 96% aux protéines plasmatiques, la concentration plasmatique libre maximale moyenne de sildénafile est de 18 ng/ml (38 nM). La liaison aux protéines est indépendante des concentrations médicamenteuses totales.

Chez des volontaires sains recevant du sildénafile (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.

Métabolisme :

Le sildénafile 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 sildénafile. Le profil de sélectivité de ce métabolite envers les phosphodiésterases est similaire à celui du sildénafile ; *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 sildénafile. 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 sildénafile 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 sildénafile 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 sildénafile était diminuée entraînant des concentrations plasmatiques de sildénafile 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 sildénafile 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 sildénafile (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 de 126 % et 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 sildénafile 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 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 sildénafile 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.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu

Cellulose microcristalline
Hydrogénophosphate de calcium anhydre
Croscarmellose de sodium
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc
Laque d'aluminium carmin d'indigo (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température
A conserver dans le conditionnement primaire d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes préformées (PVC/Aluminium) en boîtes de 1, 2, 4, 8 ou 12 comprimés.
10 x 1 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) pour délivrance à l'unité
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht

Pays-Bas

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

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sildénafil Teva 100 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 100 mg de sildénafil (sous forme de citrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés bleus, en forme de losange arrondi, gravé "S 100" sur une face et lisse sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des hommes 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.

Une stimulation sexuelle est requise pour que Sildénafil Teva soit efficace.

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie orale.

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 Sildénafil Teva est pris avec de la nourriture, son action peut être retardée par rapport à une prise à jeun (voir rubrique 5.2).

Utilisation chez les personnes âgées :

Un ajustement de la dose n'est pas requis chez les personnes âgées.

Utilisation chez les insuffisants rénaux :

Les recommandations posologiques décrites au paragraphe "Utilisation chez l'adulte" peuvent s'appliquer 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 envisagée. Selon l'efficacité et la tolérance, la dose peut être portée à 50 ou 100 mg.

Utilisation chez les insuffisants hépatiques :

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 portée à 50 ou 100 mg.

Utilisation chez les enfants:

Sildénafil Teva n'est pas indiqué chez les personnes de moins de 18 ans. Il n'y a pas d'indication pour l'utilisation chez les enfants.

Utilisation chez les patients prenant d'autres médicaments :

A l'exclusion du ritonavir pour lequel l'association avec le Sildénafil n'est pas conseillée (voir rubrique 4.4), l'utilisation d'une dose initiale de 25 mg doit être envisagée chez les patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs du CYP3A4, (voir rubrique 4.5).

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

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) (voir rubrique 5.1), il a été mis en évidence une potentialisation des effets hypotenseurs des dérivés nitrés par le sildénafil ; son administration concomitante avec des donneurs de monoxyde d'azote (comme le nitrite d'amyle) ou avec des dérivés nitrés 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 ex. des patients avec des troubles cardiovasculaires sévères comme un angor instable ou une insuffisance cardiaque grave).

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

La tolérance du sildénafil n'a pas été étudiée dans les sous-groupes de patients suivants : 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 rétiniennes). Son utilisation chez ces patients est donc contre-indiquée.

4.4 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.

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

obstructive hypertrophique) ou encore le syndrome rare d'atrophie systémique multiple, lequel se manifeste par une insuffisance grave du contrôle autonome de la pression artérielle.

Sildénafil Teva potentialise les effets hypotenseurs des dérivés nitrés (voir rubrique 4.3).

Depuis sa mise sur le marché, des événements cardiovasculaires graves tels que, infarctus du myocarde, angor instable, mort subite d'origine cardiaque, arythmie ventriculaire, hémorragie cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire, hypertension et hypotension ont été rapportés lors de l'utilisation de sildénafil. La plupart de ces patients, mais pas tous, présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants. De nombreux événements ont été rapportés comme s'étant produits au cours ou peu de temps après un rapport sexuel et quelques-uns comme s'étant produits 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.

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).

La tolérance et l'efficacité de l'association du sildénafil avec d'autres traitements des troubles érectiles n'ont pas été étudiées. Il n'est donc pas recommandé de recourir à de telles associations.

Des anomalies visuelles et des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique ont été rapportés suite à la prise de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5. Le patient doit être averti qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, il doit arrêter la prise de Sildénafil Teva et consulter immédiatement un médecin (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante de sildénafil et de ritonavir n'est pas conseillée (voir rubrique 4.5)

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 rubrique 4.5). Ceci survient le plus souvent dans les 4 heures suivant la prise de sildénafil. Afin de minimiser l'éventuelle survenue d'une hypotension orthostatique, les patients sous traitement alpha-bloquant doivent être stables sur le plan hémodynamique avant d'initier un traitement par sildénafil. Une initiation du traitement à la dose de 25 mg doit être envisagée (voir rubrique 4.2). Par ailleurs, les médecins doivent avertir leurs patients de la conduite à tenir en cas de symptômes d'hypotension orthostatique.

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 gastro-duodéal évolutif. Le sildénafil ne doit donc être administré chez ces patients qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice-risque.

Sildénafil Teva n'est pas indiqué chez la femme.

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

Effets d'autres médicaments sur le sildénafil :

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.

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 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 P450. Le sildénafil n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du ritonavir. Au regard de ces résultats pharmacocinétiques, l'administration concomitante de sildénafil et de ritonavir n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4), et en aucun cas la dose maximale de sildénafil ne doit dépasser 25 mg en 48 heures.

L'administration concomitante de 100 mg de sildénafil en prise unique et de l'antiprotéase saquinavir, un inhibiteur du CYP3A4, à l'état d'équilibre (1 200 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 rubrique 4.2). On peut s'attendre à avoir des effets plus marqués avec des inhibiteurs plus puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'itraconazole.

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 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 anti-acides (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 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 (IC₅₀ > 150 µM) du cytochrome P450. La concentration plasmatique maximale du sildénafil étant d'environ 1 µM après administration aux doses recommandées, il est peu probable que Sildénafil Teva 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 rubrique 5.1), il a été mis en évidence une potentialisation des effets hypotenseurs des dérivés nitrés par le sildénafil ; son administration concomitante avec des donneurs de monoxyde d'azote ou avec des dérivés nitrés sous quelque forme que ce soit est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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 4.2 et 4.4). Dans trois études d'interactions médicamenteuses spécifiques, l'alpha-bloquant doxazosine (4 mg et 8 mg) et le sildénafil (25 mg, 50 mg ou 100 mg) ont été administrés simultanément chez des patients avec une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) stabilisée sous traitement par doxazosine.

Dans les populations de ces études, des réductions additionnelles moyennes de la pression artérielle en décubitus de 7/7 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 alphabloquants. 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 rubrique 5.1).

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

4.6 Grossesse et allaitement

Sildénafil Teva n'est pas indiqué chez la femme.

Lors d'études de reproduction chez le rat et le lapin, aucun effet indésirable pertinent n'a été observé après administration orale de sildénafil.

4.7 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 Sildénafil Teva avant de conduire un véhicule ou de manipuler des machines.

4.8 Effets indésirables

Le profil de sécurité de sildénafil est basé sur 8 691 patients ayant reçu les doses recommandées au cours de 67 essais cliniques 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, 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 9 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.

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 ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$). De plus, la fréquence des effets indésirables cliniquement importants rapportés après la mise sur le marché est incluse en tant que fréquence indéterminée. 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.

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	
Rare	Réactions d'hypersensibilité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensations vertigineuses
Peu fréquent	Somnolence, Hypoesthésie
Rare	Accident vasculaire cérébral, Syncope
Fréquence indéterminée	Accident ischémique transitoire, Crise d'épilepsie, Récidive de crise d'épilepsie
Affections oculaires	
Fréquent	Troubles visuels, Altération de la vision des couleurs
Peu fréquent	Atteintes conjonctivales, Troubles oculaires, Troubles lacrymaux, Autres troubles de l'oeil
Fréquence indéterminée	Neuropathie optique ischémique antérieure non-artérielle (NOIAN), Occlusion vasculaire rétinienne, Altération du champ visuel
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige, Acouphènes
Rare	Surdité *
Affections vasculaires	
Fréquent	Rougeur
Rare	Hypertension, Hypotension

Affections cardiaques	
Peu fréquent	Palpitations, Tachycardie
Rare	Infarctus du myocarde, Fibrillation auriculaire
Fréquence indéterminée	Arythmie ventriculaire, Angor instable, Mort subite d'origine cardiaque
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	Congestion nasale
Rare	Epistaxis
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Dyspepsie
Peu fréquent	Vomissements, Nausée, Bouche sèche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Eruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquence indéterminée	Priapisme, Erection prolongée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Douleur thoracique, Fatigue
Fréquence indéterminée	Mort subite d'origine cardiaque
Investigations	
Peu fréquent	Accélération des battements du coeur

* Troubles de l'oreille: Surdité subite. Des cas de diminution ou de perte de l'audition subites ont été rapportés chez un petit nombre de patients après commercialisation et au cours d'essais cliniques avec tous les inhibiteurs de la PDE5, dont le sildénafil.

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)  tait augmentée.

En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être mises en œuvre selon les besoins. Une dialyse rénale ne devrait pas accélérer la clairance du sildénafil, celui-ci étant fortement lié aux protéines plasmatiques et non éliminé par les urines.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : médicaments utilisés dans les troubles de l'érection, code ATC: G04B E03

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 d ficiante en accroissant le flux sanguin vers le pénis.

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

Le sildénafilest un inhibiteur puissant et sélectif de la phosphodiésterase 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 sildénafile a un site d'action périphérique sur les érections. Le sildénafile 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 sildénafile entraîne une augmentation des concentrations de GMPc dans les corps caverneux. Par conséquent, une stimulation sexuelle est nécessaire pour que le sildénafile produise ses effets pharmacologiques bénéfiques.

Des études *in vitro* ont montré que le sildénafile était sélectif pour la PDE5 qui est impliquée dans le processus érectile. Son effet est plus puissant sur la PDE5 que sur les autres phosphodiésterases connues. Il y a une sélectivité 10 fois plus importante par rapport à la PDE6, impliquée dans le processus de phototransduction de la rétine. Aux doses maximales recommandées, il y a une sélectivité de 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 sildénafile est plus de 4 000 fois plus sélectif pour la PDE5 que pour la PDE3, l'isoforme de la phosphodiésterase spécifique de l'AMPc impliquée dans le contrôle de la contractilité cardiaque.

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

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

Dans une étude portant sur les effets hémodynamiques d'une dose orale unique de 100 mg de sildénafile chez 14 patients présentant une coronaropathie sévère (sténose >70 % d'au moins une coronaire), la pression artérielle systolique et diastolique 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 sildénafile sur le débit cardiaque ni aucune diminution de débit sanguin dans des artères coronaires sténosées n'ont été mis en évidence.

Aucune différence cliniquement significative n'a été mise en évidence entre le sildénafile et le placebo sur le délai d'apparition d'une crise d'angor au cours d'une épreuve d'effort dans une étude comparative, en double aveugle conduite chez 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).

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 phototransduction de la rétine. Le sildénafile 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 sildénafile (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 mobilité ou la morphologie des spermatozoïdes n'est apparu après l'administration par voie orale d'une dose unique de 100 mg de sildénafile chez le volontaire sain.

Autres informations concernant les essais cliniques :

Dans les études cliniques, le sildénafile 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 rubrique 4.3).

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 sildénafile était faible et similaire au placebo.

En cumulant toutes les études, la proportion de patients sous sildénafile 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 sildénafile se maintenaient dans les études à long terme.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

Le sildénafile 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 sildénafile, 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 sildénafile 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 (Vd) à l'état d'équilibre du sildénafile 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 sildénafile est approximativement de 440 ng/ml (CV 40 %). Puisque le sildénafile (et son principal métabolite circulant, N-déméthylé) est lié à 96 % aux protéines plasmatiques, la concentration plasmatique libre maximale moyenne de sildénafile est de 18 ng/ml (38 nM). La liaison aux protéines est indépendante des concentrations médicamenteuses totales.

Chez des volontaires sains recevant du sildénafile (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.

Métabolisme :

Le sildénafile 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 sildénafile. Le profil de sélectivité de ce métabolite envers les phosphodiésterases est similaire à celui du sildénafile ; *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 sildénafile. 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 sildénafile 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 sildénafile 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 sildénafile était diminuée entraînant des concentrations plasmatiques de sildénafile 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 sildénafile 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 sildénafile (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 de 126 % et 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 sildénafile 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 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 sildénafile 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.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu

Cellulose microcristalline
Hydrogénophosphate de calcium anhydre
Croscarmellose de sodium
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Talc
Laque d'aluminium carmin d'indigo (E132)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température
A conserver dans le conditionnement primaire d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes préformées (PVC/Aluminium) en boîtes de 1, 2, 4, 8 ou 12 comprimés.
10 x 1 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) pour délivrance à l'unité
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht

Pays-Bas

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

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**

A. TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Hungary

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Hungary

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne
East Sussex, BN22 9AG
United Kingdom

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
The Netherlands

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sens
France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Médicament soumis à prescription médicale.

• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet.

• AUTRES CONDITIONS

Systeme de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, comme décrit dans la version 5 (mai 2008) présenté dans le module 1.8.1. de l'autorisation de mise sur le marché, est en place et fonctionne avant et pendant que le produit est commercialisé.

PSURs

Le calendrier de soumission des PSURs pour Sildenafil Teva, comprimé pelliculé devra suivre le calendrier de soumission des PSURs du médicament de référence.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON - Sildénafil Teva 25 mg, comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sildénafil Teva 25 mg, comprimés pelliculés
sildénafil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 25 mg de sildénafil (sous forme de citrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 comprimé pelliculé
2 comprimés pelliculés
4 comprimés pelliculés
8 comprimés pelliculés
10 x 1 comprimé pelliculé
12 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

Exp {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON

UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Teva Pharma BV
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Pays Bas.

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

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sildénafil Teva 25 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

PLAQUETTE – Sildénafil Teva 25 mg, comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sildénafil Teva 25 mg, comprimés pelliculés
sildénafil.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Teva Pharma BV

3. DATE DE PEREMPTION

Exp{MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON - Sildénafil Teva 50 mg, comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sildénafil Teva 50 mg, comprimés pelliculés
sildénafil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 50 mg de sildénafil (sous forme de citrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 comprimé pelliculé
2 comprimés pelliculés
4 comprimés pelliculés
8 comprimés pelliculés
10 x 1 comprimé pelliculé
12 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

Exp {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE**

MARCHE

Teva Pharma BV
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Pays Bas.

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**13. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Sildénafil Teva 50 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE – Sildénafil Teva 50 mg, comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sildénafil Teva 50 mg, comprimés pelliculés
sildénafil.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Teva Pharma BV

3. DATE DE PEREMPTION

Exp{MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON- Sildénafil Teva 100 mg, comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sildénafil Teva 100 mg, comprimés pelliculés
sildénafil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 100 mg de sildénafil (sous forme de citrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 comprimé pelliculé
2 comprimés pelliculés
4 comprimés pelliculés
8 comprimés pelliculés
10 x 1 comprimé pelliculé
12 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

Exp {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON

UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Teva Pharma BV
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Pays Bas.

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

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sildénafil Teva 100 mg

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

PLAQUETTE – Sildénafil Teva 100 mg, comprimés pelliculés

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sildénafil Teva 100 mg, comprimés pelliculés
sildénafil.

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Teva Pharma BV

3. DATE DE PEREMPTION

Exp{MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Sildénafil Teva 25 mg, comprimés pelliculés Sildénafil

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Sildénafil Teva et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Sildénafil Teva?
3. Comment prendre Sildénafil Teva?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Sildénafil Teva ?
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE SILDENAFIL TEVA ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Sildénafil Teva appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5. Son action consiste à aider la relaxation des vaisseaux sanguins du pénis, favorisant l'afflux sanguin dans le pénis, lors d'une excitation sexuelle. Sildénafil Teva vous aidera à obtenir une érection uniquement si vous avez une stimulation sexuelle. Vous ne devez pas prendre Sildénafil Teva si vous n'avez pas de troubles de l'érection. Vous ne devez pas prendre Sildénafil Teva si vous êtes une femme.

Sildénafil Teva est un traitement pour les hommes souffrant de troubles de l'érection, parfois appelés impuissance ; c'est-à-dire quand un homme ne peut pas atteindre ou conserver une érection suffisante pour une activité sexuelle.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE SILDENAFIL TEVA ?

Ne prenez jamais Sildénafil Teva :

- Si vous prenez des médicaments appelés dérivés nitrés car l'association peut entraîner une diminution de votre pression sanguine potentiellement dangereuse. Prévenez votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments qui sont souvent utilisés pour le soulagement des crises d'angine de poitrine (ou angor). En cas de doute, demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.
- Si vous utilisez un des médicaments connus comme donneurs d'oxyde nitrique tels que le nitrite d'amyle ("poppers") car l'association peut également entraîner une diminution potentiellement dangereuse de la pression sanguine.
- Si vous êtes allergique (hypersensible) au sildénafil ou à l'un des autres composants contenus dans Sildénafil Teva.

- Si vous avez de graves problèmes cardiaques ou du foie.
- Si vous avez eu récemment un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque ou si votre pression sanguine est basse.
- Si vous souffrez de certaines maladies rares héréditaires des yeux (comme la rétinite pigmentaire).
- Si vous avez déjà présenté une perte de la vision due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN).

Faites attention avec Sildénafil Teva

Informez votre médecin :

- Si vous avez une drépanocytose (anomalie des globules rouges), une leucémie (cancer des cellules sanguines), un myélome multiple (cancer de la moelle osseuse).
- Si vous avez une déformation de votre pénis ou la maladie de La Peyronie.
- Si vous avez des problèmes cardiaques. Votre médecin doit dans ce cas évaluer soigneusement si votre cœur peut tolérer le surcroît d'effort entraîné par l'activité sexuelle.
- Si vous souffrez actuellement d'un ulcère à l'estomac ou de troubles de la coagulation (tels que l'hémophilie).
- Si vous constatez une diminution ou une perte soudaine de la vision, arrêtez de prendre Sildénafil Teva et contactez immédiatement votre médecin.

Vous ne devez pas utiliser Sildénafil Teva en même temps que tout autre traitement des troubles de l'érection.

Précautions particulières pour les enfants et adolescents

Sildénafil Teva ne doit pas être administré aux personnes de moins de 18 ans.

Précautions particulières pour les patients ayant des problèmes rénaux ou hépatiques

Vous devez informer votre médecin si vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques. Votre médecin peut alors décider de vous prescrire une dose plus faible.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Les comprimés Sildénafil Teva peuvent interagir avec certains médicaments, particulièrement ceux utilisés pour l'angine de poitrine. Dans l'éventualité d'une urgence médicale, vous devez informer tout professionnel de santé qui vous soigne que vous avez pris Sildénafil Teva et à quel moment vous l'avez pris. Ne prenez pas Sildénafil Teva en même temps que d'autres médicaments sauf si votre médecin vous l'indique.

Vous NE devez PAS prendre Sildénafil Teva si vous prenez des médicaments appelés dérivés nitrés, car l'association de ces médicaments peut entraîner une diminution potentiellement dangereuse de votre pression sanguine. Prévenez toujours votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un de ces médicaments qui sont souvent utilisés pour le soulagement des crises d'angine de poitrine (ou angor).

Vous NE devez PAS prendre Sildénafil Teva si vous prenez l'un des médicaments connus comme donneurs d'oxyde nitrique tels que le nitrite d'amyle ("poppers") car cette association peut également entraîner une diminution potentiellement dangereuse de votre pression sanguine.

Si vous prenez des médicaments connus comme des inhibiteurs de protéase, notamment pour le traitement d'une infection par le VIH, votre médecin pourrait être amené à débiter votre traitement par Sildénafil Teva avec la dose la plus faible (25 mg).

Certains patients prenant un médicament alpha-bloquant pour le traitement d'une pression artérielle élevée ou d'une hypertrophie de la prostate peuvent ressentir des vertiges ou des sensations d'ébriété qui peuvent être dus à une pression artérielle basse lors du passage rapide à la position assise ou à la position debout. Certains patients ont éprouvé ces symptômes lorsqu'ils prenaient Sildénafil Teva avec des alpha-bloquants. Ceci survient le plus souvent dans les 4 heures suivant la prise de Sildénafil Teva. Afin de réduire la probabilité de survenue de ces symptômes, vous devez être traité par une dose quotidienne constante d'alpha-bloquant avant de débiter un traitement par Sildénafil Teva. Votre médecin peut initier votre traitement par Sildénafil Teva à une dose plus faible (25 mg).

Aliments et boissons

Sildénafil Teva peut être pris avec ou sans nourriture. Cependant, vous pouvez remarquer que Sildénafil Teva agit plus lentement si vous le prenez avec un repas riche en graisse.

Boire de l'alcool peut temporairement affecter votre capacité à avoir une érection. Pour obtenir le maximum de bénéfice de votre médicament, il vous est conseillé de ne pas boire beaucoup d'alcool avant de prendre Sildénafil Teva.

Grossesse et allaitement

Sildénafil Teva n'est pas indiqué chez la femme.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sildénafil Teva peut entraîner des étourdissements et peut affecter la vision. Avant de conduire ou d'utiliser des machines, vous devez connaître la façon dont vous réagissez sous Sildénafil Teva.

3. COMMENT PRENDRE SILDENAFIL TEVA ?

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien. La dose habituelle est de 50 mg.

Vous ne devez pas utiliser Sildénafil Teva plus d'une fois par jour.

Vous devez prendre Sildénafil Teva environ une heure avant que vous ayez l'intention d'avoir une relation sexuelle. Avalez le comprimé en entier avec un verre d'eau.

Si vous avez l'impression que l'effet de Sildénafil Teva est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Sildénafil Teva vous aidera à avoir une érection uniquement si vous avez une stimulation sexuelle. Le délai d'action de Sildénafil Teva varie d'une personne à l'autre, il est normalement d'une demi-heure à une heure. Vous pouvez observer que Sildénafil Teva agit plus lentement si vous le prenez lors d'un repas riche en graisses.

Si Sildénafil Teva ne vous permet pas d'avoir une érection, ou si votre érection n'est pas assez longue pour vous permettre d'avoir un rapport sexuel complet, parlez-en à votre médecin.

Si vous avez pris plus de Sildénafil Teva que vous n'auriez dû

Vous pourrez ressentir une augmentation du nombre des effets indésirables et de leur gravité. Les doses supérieures à 100 mg n'augmentent pas l'efficacité du produit.

Ne prenez pas plus de comprimés que ce que vous a indiqué votre médecin.

Contactez votre médecin si vous prenez plus de comprimés que vous ne devez.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Sildénafil Teva est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets. Les effets indésirables rapportés avec Sildénafil Teva sont généralement légers à modérés et de courte durée.

Si vous avez des douleurs à la poitrine pendant ou après un rapport sexuel :

- Mettez-vous en position semi assise et essayez de vous détendre.
- **Ne prenez pas de dérivés nitrés** pour soulager votre douleur à la poitrine.
- Contactez immédiatement votre médecin.

Tous les médicaments, dont le Sildénafil Teva, peuvent provoquer des réactions allergiques. Contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivants après la prise de Sildénafil Teva: respiration sifflante soudaine, difficultés à respirer ou sensations vertigineuses, gonflement des paupières, du visage, des lèvres ou de la gorge.

Des cas d'érections prolongées parfois douloureuses ont été rapportés après la prise de Sildénafil Teva. Si vous avez une érection qui persiste de manière continue pendant plus de 4 heures, vous devez contacter immédiatement un médecin.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés aux fréquences approximatives indiquées :

Très fréquent:	touche plus d'1 utilisateur sur 10
Fréquent:	touche 1 à 10 utilisateurs sur 100
Peu fréquent :	touche 1 à 10 utilisateurs sur 1 000
Rare:	touche 1 à 10 utilisateurs sur 10 000
Très rare:	touche moins d'1 utilisateur sur 10 000
Fréquence indéterminée:	fréquence ne pouvant pas être déterminée à partir des données disponibles

Très fréquents :

- maux de tête.

Fréquents :

- rougeurs du visage,
- indigestion
- effets sur la vision (notamment troubles de la perception des couleurs, sensibilité à la lumière, vision trouble ou diminution de l'acuité visuelle)
- nez bouché
- sensations vertigineuses.

Peu Fréquents :

- vomissements
- éruptions cutanées
- saignements à l'arrière de l'oeil
- irritation des yeux
- yeux injectés de sang/yeux rouges
- douleurs aux yeux
- vision double
- sensations anormales dans l'oeil

- battements du coeur irréguliers ou accélérés
- douleurs musculaires
- somnolence
- diminution de la sensibilité au toucher
- vertiges
- tintements d'oreille
- nausées
- bouche sèche
- douleurs à la poitrine
- sensation de fatigue.

Rares :

- hypertension
- hypotension
- évanouissement
- accident vasculaire cérébral
- saignement de nez
- diminution ou perte de l'audition subites.

Les effets indésirables supplémentaires rapportés au cours de l'expérience après commercialisation incluent: battements du coeur très rapides, douleurs à la poitrine, mort subite, crise cardiaque ou diminution temporaire de l'apport de sang à certaines parties du cerveau. La plupart de ces hommes, mais pas tous, avaient des problèmes cardiaques avant de prendre ce médicament. Il n'est pas possible de déterminer si ces événements étaient directement liés au sildénafil. Des cas de convulsion et de crise d'épilepsie ont également été rapportés.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER SILDENAFIL TEVA

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Sildénafil Teva après la date de péremption mentionnée sur la plaquette thermoformée et sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Sildénafil Teva ?

La substance active est le sildénafil.

Chaque comprimé contient 25 mg de sildénafil (sous forme de citrate).

Les autres composants sont :

Comprimé nu : cellulose microcristalline, hydrogénophosphate de calcium anhydre, croscarmellose de sodium, stéarate de magnésium.

Pelliculage : alcool polyvinylique, du dioxyde de titane (E171), du Macrogol 3350, du talc et de la laque d'aluminium carmin d'indigo (E132).

Qu'est-ce que Sildénafil Teva et contenu de l'emballage extérieur

- Sildénafil Teva 25 mg est bleu, en forme de losange arrondi, gravé "S 25" sur une face et lisse sur l'autre face.

Sildénafil Teva est disponibles en boîtes de 1, 2, 4, 8 et 12 comprimés, et en plaquette prédécoupée de 10 x 1 comprimé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

TEVA Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Pays Bas

Fabricant:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Hongrie

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Hongrie

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne
East Sussex
BN22 9AG
Angleterre

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays Bas

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sens
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Magyarország

Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Malta

Teva Ελλάς A.E.

Tel: +420 251 007 111

Tel: +30 210 72 79 099

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Deutschland

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Norge

Teva Sweden AB
Tlf: (46) 42 12 11 00

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 611 2409

Österreich

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

España

Teva Genéricos Española, S.L.U
Tél: +(34) 91 387 32 80

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)42 9395 892

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

Teva UK Limited
Sími: +(44) 1323 501 111.

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 0289179805

Suomi/Finland

Teva Sweden AB
Puh/Tel: +(46) 42 12 11 00

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1323 501 111

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Sildénafil Teva 50 mg, comprimés pelliculés Sildénafil

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Sildénafil Teva et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Sildénafil Teva?
3. Comment prendre Sildénafil Teva?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Sildénafil Teva ?
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE SILDENAFIL TEVA ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Sildénafil Teva appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5. Son action consiste à aider la relaxation des vaisseaux sanguins du pénis, favorisant l'afflux sanguin dans le pénis, lors d'une excitation sexuelle. Sildénafil Teva vous aidera à obtenir une érection uniquement si vous avez une stimulation sexuelle. Vous ne devez pas prendre Sildénafil Teva si vous n'avez pas de troubles de l'érection. Vous ne devez pas prendre Sildénafil Teva si vous êtes une femme.

Sildénafil Teva est un traitement pour les hommes souffrant de troubles de l'érection, parfois appelés impuissance ; c'est-à-dire quand un homme ne peut pas atteindre ou conserver une érection suffisante pour une activité sexuelle.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE SILDENAFIL TEVA ?

Ne prenez jamais Sildénafil Teva :

- Si vous prenez des médicaments appelés dérivés nitrés car l'association peut entraîner une diminution de votre pression sanguine potentiellement dangereuse. Prévenez votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments qui sont souvent utilisés pour le soulagement des crises d'angine de poitrine (ou angor). En cas de doute, demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.
- Si vous utilisez un des médicaments connus comme donneurs d'oxyde nitrique tels que le nitrite d'amyle ("poppers") car l'association peut également entraîner une diminution potentiellement dangereuse de la pression sanguine.
- Si vous êtes allergique (hypersensible) au sildénafil ou à l'un des autres composants contenus dans Sildénafil Teva.

- Si vous avez de graves problèmes cardiaques ou du foie.
- Si vous avez eu récemment un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque ou si votre pression sanguine est basse.
- Si vous souffrez de certaines maladies rares héréditaires des yeux (comme la rétinite pigmentaire).
- Si vous avez déjà présenté une perte de la vision due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN).

Faites attention avec Sildénafil Teva

Informez votre médecin :

- Si vous avez une drépanocytose (anomalie des globules rouges), une leucémie (cancer des cellules sanguines), un myélome multiple (cancer de la moelle osseuse).
- Si vous avez une déformation de votre pénis ou la maladie de La Peyronie.
- Si vous avez des problèmes cardiaques. Votre médecin doit dans ce cas évaluer soigneusement si votre coeur peut tolérer le surcroît d'effort entraîné par l'activité sexuelle.
- Si vous souffrez actuellement d'un ulcère à l'estomac ou de troubles de la coagulation (tels que l'hémophilie).
- Si vous constatez une diminution ou une perte soudaine de la vision, arrêtez de prendre Sildénafil Teva et contactez immédiatement votre médecin.

Vous ne devez pas utiliser Sildénafil Teva en même temps que tout autre traitement des troubles de l'érection.

Précautions particulières pour les enfants et adolescents

Sildénafil Teva ne doit pas être administré aux personnes de moins de 18 ans.

Précautions particulières pour les patients ayant des problèmes rénaux ou hépatiques

Vous devez informer votre médecin si vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques. Votre médecin peut alors décider de vous prescrire une dose plus faible.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Les comprimés Sildénafil Teva peuvent interagir avec certains médicaments, particulièrement ceux utilisés pour l'angine de poitrine. Dans l'éventualité d'une urgence médicale, vous devez informer tout professionnel de santé qui vous soigne que vous avez pris Sildénafil Teva et à quel moment vous l'avez pris. Ne prenez pas Sildénafil Teva en même temps que d'autres médicaments sauf si votre médecin vous l'indique.

Vous NE devez PAS prendre Sildénafil Teva si vous prenez des médicaments appelés dérivés nitrés, car l'association de ces médicaments peut entraîner une diminution potentiellement dangereuse de votre pression sanguine. Prévenez toujours votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un de ces médicaments qui sont souvent utilisés pour le soulagement des crises d'angine de poitrine (ou angor).

Vous NE devez PAS prendre Sildénafil Teva si vous prenez l'un des médicaments connus comme donneurs d'oxyde nitrique tels que le nitrite d'amyle ("poppers") car cette association peut également entraîner une diminution potentiellement dangereuse de votre pression sanguine.

Si vous prenez des médicaments connus comme des inhibiteurs de protéase, notamment pour le traitement d'une infection par le VIH, votre médecin pourrait être amené à débiter votre traitement par Sildénafil Teva avec la dose la plus faible (25 mg).

Certains patients prenant un médicament alpha-bloquant pour le traitement d'une pression artérielle élevée ou d'une hypertrophie de la prostate peuvent ressentir des vertiges ou des sensations d'ébriété qui peuvent être dus à une pression artérielle basse lors du passage rapide à la position assise ou à la position debout. Certains patients ont éprouvé ces symptômes lorsqu'ils prenaient Sildénafil Teva avec des alpha-bloquants. Ceci survient le plus souvent dans les 4 heures suivant la prise de Sildénafil Teva. Afin de réduire la probabilité de survenue de ces symptômes, vous devez être traité par une dose quotidienne constante d'alpha-bloquant avant de débiter un traitement par Sildénafil Teva. Votre médecin peut initier votre traitement par Sildénafil Teva à une dose plus faible (25 mg).

Aliments et boissons

Sildénafil Teva peut être pris avec ou sans nourriture. Cependant, vous pouvez remarquer que Sildénafil Teva agit plus lentement si vous le prenez avec un repas riche en graisse.

Boire de l'alcool peut temporairement affecter votre capacité à avoir une érection. Pour obtenir le maximum de bénéfice de votre médicament, il vous est conseillé de ne pas boire beaucoup d'alcool avant de prendre Sildénafil Teva.

Grossesse et allaitement

Sildénafil Teva n'est pas indiqué chez la femme.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sildénafil Teva peut entraîner des étourdissements et peut affecter la vision. Avant de conduire ou d'utiliser des machines, vous devez connaître la façon dont vous réagissez sous Sildénafil Teva.

3. COMMENT PRENDRE SILDENAFIL TEVA ?

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien. La dose habituelle est de 50 mg.

Vous ne devez pas utiliser Sildénafil Teva plus d'une fois par jour.

Vous devez prendre Sildénafil Teva environ une heure avant que vous ayez l'intention d'avoir une relation sexuelle. Avalez le comprimé en entier avec un verre d'eau.

Si vous avez l'impression que l'effet de Sildénafil Teva est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Sildénafil Teva vous aidera à avoir une érection uniquement si vous avez une stimulation sexuelle. Le délai d'action de Sildénafil Teva varie d'une personne à l'autre, il est normalement d'une demi-heure à une heure. Vous pouvez observer que Sildénafil Teva agit plus lentement si vous le prenez lors d'un repas riche en graisses.

Si Sildénafil Teva ne vous permet pas d'avoir une érection, ou si votre érection n'est pas assez longue pour vous permettre d'avoir un rapport sexuel complet, parlez-en à votre médecin.

Si vous avez pris plus de Sildénafil Teva que vous n'auriez dû

Vous pourrez ressentir une augmentation du nombre des effets indésirables et de leur gravité. Les doses supérieures à 100 mg n'augmentent pas l'efficacité du produit.

Ne prenez pas plus de comprimés que ce que vous a indiqué votre médecin.

Contactez votre médecin si vous prenez plus de comprimés que vous ne devez.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Sildénafil Teva est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets. Les effets indésirables rapportés avec Sildénafil Teva sont généralement légers à modérés et de courte durée.

Si vous avez des douleurs à la poitrine pendant ou après un rapport sexuel :

- Mettez-vous en position semi assise et essayez de vous détendre.
- **Ne prenez pas de dérivés nitrés** pour soulager votre douleur à la poitrine.
- Contactez immédiatement votre médecin.

Tous les médicaments, dont le Sildénafil Teva, peuvent provoquer des réactions allergiques. Contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivants après la prise de Sildénafil Teva: respiration sifflante soudaine, difficultés à respirer ou sensations vertigineuses, gonflement des paupières, du visage, des lèvres ou de la gorge.

Des cas d'érections prolongées parfois douloureuses ont été rapportés après la prise de Sildénafil Teva. Si vous avez une érection qui persiste de manière continue pendant plus de 4 heures, vous devez contacter immédiatement un médecin.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés aux fréquences approximatives indiquées :

Très fréquent:	touche plus d'1 utilisateur sur 10
Fréquent:	touche 1 à 10 utilisateurs sur 100
Peu fréquent :	touche 1 à 10 utilisateurs sur 1 000
Rare:	touche 1 à 10 utilisateurs sur 10 000
Très rare:	touche moins d'1 utilisateur sur 10 000
Fréquence indéterminée:	fréquence ne pouvant pas être déterminée à partir des données disponibles

Très fréquents :

- maux de tête.

Fréquents :

- rougeurs du visage,
- indigestion
- effets sur la vision (notamment troubles de la perception des couleurs, sensibilité à la lumière, vision trouble ou diminution de l'acuité visuelle)
- nez bouché
- sensations vertigineuses.

Peu Fréquents :

- vomissements
- éruptions cutanées
- saignements à l'arrière de l'oeil
- irritation des yeux
- yeux injectés de sang/yeux rouges
- douleurs aux yeux
- vision double
- sensations anormales dans l'oeil
- battements du coeur irréguliers ou accélérés
- douleurs musculaires
- somnolence
- diminution de la sensibilité au toucher

- vertiges
- tintements d'oreille
- nausées
- bouche sèche
- douleurs à la poitrine
- sensation de fatigue.

Rares :

- hypertension
- hypotension
- évanouissement
- accident vasculaire cérébral
- saignement de nez
- diminution ou perte de l'audition subites.

Les effets indésirables supplémentaires rapportés au cours de l'expérience après commercialisation incluent: battements du coeur très rapides, douleurs à la poitrine, mort subite, crise cardiaque ou diminution temporaire de l'apport de sang à certaines parties du cerveau. La plupart de ces hommes, mais pas tous, avaient des problèmes cardiaques avant de prendre ce médicament. Il n'est pas possible de déterminer si ces événements étaient directement liés au sildénafil. Des cas de convulsion et de crise d'épilepsie ont également été rapportés.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER SILDENAFIL TEVA

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Sildénafil Teva après la date de péremption mentionnée sur la plaquette thermoformée et sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Sildénafil Teva ?

La substance active est le sildénafil.

Chaque comprimé contient 50 mg de sildénafil (sous forme de citrate).

Les autres composants sont :

Comprimé nu : cellulose microcristalline, hydrogénophosphate de calcium anhydre, croscarmellose de sodium, stéarate de magnésium.

Pelliculage : alcool polyvinylique, du dioxyde de titane (E171), du Macrogol 3350, du talc et de la laque d'aluminium carmin d'indigo (E132).

Qu'est-ce que Sildénafil Teva et contenu de l'emballage extérieur

- Sildénafil Teva 50 mg estt bleu, en forme de losange arrondi, gravé "S 50" sur une face et lisse sur l'autre face.

Sildénafil Teva est disponibles en boîtes de 1, 2, 4, 8 et 12 comprimés, et en plaquette prédécoupée de 10 x 1 comprimé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

TEVA Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Pays Bas

Fabricant:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Hongrie

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Hongrie

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne
East Sussex
BN22 9AG
Angleterre

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays Bas

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sens
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Magyarország

Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Malta

Teva Ελλάς A.E.
Tel: +30 210 72 79 099

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 611 2409

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Genéricos Española, S.L.U
Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)42 9395 892

Ísland

Teva UK Limited
Sími: +(44) 1323 501 111.

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 0289179805

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Sweden AB
Tlf: (46) 42 12 11 00

Österreich

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

Teva Sweden AB
Puh/Tel: +(46) 42 12 11 00

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1323 501 111

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Sildénafil Teva 100 mg, comprimés pelliculés Sildénafil

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que Sildénafil Teva et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Sildénafil Teva?
3. Comment prendre Sildénafil Teva?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Sildénafil Teva ?
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE SILDENAFIL TEVA ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Sildénafil Teva appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5. Son action consiste à aider la relaxation des vaisseaux sanguins du pénis, favorisant l'afflux sanguin dans le pénis, lors d'une excitation sexuelle. Sildénafil Teva vous aidera à obtenir une érection uniquement si vous avez une stimulation sexuelle. Vous ne devez pas prendre Sildénafil Teva si vous n'avez pas de troubles de l'érection. Vous ne devez pas prendre Sildénafil Teva si vous êtes une femme.

Sildénafil Teva est un traitement pour les hommes souffrant de troubles de l'érection, parfois appelés impuissance ; c'est-à-dire quand un homme ne peut pas atteindre ou conserver une érection suffisante pour une activité sexuelle.

1. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE SILDENAFIL TEVA ?

Ne prenez jamais Sildénafil Teva :

- Si vous prenez des médicaments appelés dérivés nitrés car l'association peut entraîner une diminution de votre pression sanguine potentiellement dangereuse. Prévenez votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments qui sont souvent utilisés pour le soulagement des crises d'angine de poitrine (ou angor). En cas de doute, demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.
- Si vous utilisez un des médicaments connus comme donneurs d'oxyde nitrique tels que le nitrite d'amyle ("poppers") car l'association peut également entraîner une diminution potentiellement dangereuse de la pression sanguine.
- Si vous êtes allergique (hypersensible) au sildénafil ou à l'un des autres composants contenus dans Sildénafil Teva.
- Si vous avez de graves problèmes cardiaques ou du foie.

- Si vous avez eu récemment un accident vasculaire cérébral ou une crise cardiaque ou si votre pression sanguine est basse.
- Si vous souffrez de certaines maladies rares héréditaires des yeux (comme la rétinite pigmentaire).
- Si vous avez déjà présenté une perte de la vision due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN).

Faites attention avec Sildénafil Teva

Informez votre médecin :

- Si vous avez une drépanocytose (anomalie des globules rouges), une leucémie (cancer des cellules sanguines), un myélome multiple (cancer de la moelle osseuse).
- Si vous avez une déformation de votre pénis ou la maladie de La Peyronie.
- Si vous avez des problèmes cardiaques. Votre médecin doit dans ce cas évaluer soigneusement si votre cœur peut tolérer le surcroît d'effort entraîné par l'activité sexuelle.
- Si vous souffrez actuellement d'un ulcère à l'estomac ou de troubles de la coagulation (tels que l'hémophilie).
- Si vous constatez une diminution ou une perte soudaine de la vision, arrêtez de prendre Sildénafil Teva et contactez immédiatement votre médecin.

Vous ne devez pas utiliser Sildénafil Teva en même temps que tout autre traitement des troubles de l'érection.

Précautions particulières pour les enfants et adolescents

Sildénafil Teva ne doit pas être administré aux personnes de moins de 18 ans.

Précautions particulières pour les patients ayant des problèmes rénaux ou hépatiques

Vous devez informer votre médecin si vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques. Votre médecin peut alors décider de vous prescrire une dose plus faible.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Les comprimés Sildénafil Teva peuvent interagir avec certains médicaments, particulièrement ceux utilisés pour l'angine de poitrine. Dans l'éventualité d'une urgence médicale, vous devez informer tout professionnel de santé qui vous soigne que vous avez pris Sildénafil Teva et à quel moment vous l'avez pris. Ne prenez pas Sildénafil Teva en même temps que d'autres médicaments sauf si votre médecin vous l'indique.

Vous NE devez PAS prendre Sildénafil Teva si vous prenez des médicaments appelés dérivés nitrés, car l'association de ces médicaments peut entraîner une diminution potentiellement dangereuse de votre pression sanguine. Prévenez toujours votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un de ces médicaments qui sont souvent utilisés pour le soulagement des crises d'angine de poitrine (ou angor).

Vous NE devez PAS prendre Sildénafil Teva si vous prenez l'un des médicaments connus comme donneurs d'oxyde nitrique tels que le nitrite d'amyle ("poppers") car cette association peut également entraîner une diminution potentiellement dangereuse de votre pression sanguine.

Si vous prenez des médicaments connus comme des inhibiteurs de protéase, notamment pour le traitement d'une infection par le VIH, votre médecin pourrait être amené à débiter votre traitement par Sildénafil Teva avec la dose la plus faible (25 mg).

Certains patients prenant un médicament alpha-bloquant pour le traitement d'une pression artérielle élevée ou d'une hypertrophie de la prostate peuvent ressentir des vertiges ou des sensations d'ébriété qui peuvent être dus à une pression artérielle basse lors du passage rapide à la position assise ou à la position debout. Certains patients ont éprouvé ces symptômes lorsqu'ils prenaient Sildénafil Teva avec des alpha-bloquants. Ceci survient le plus souvent dans les 4 heures suivant la prise de Sildénafil Teva. Afin de réduire la probabilité de survenue de ces symptômes, vous devez être traité par une dose quotidienne constante d'alpha-bloquant avant de débiter un traitement par Sildénafil Teva. Votre médecin peut initier votre traitement par Sildénafil Teva à une dose plus faible (25 mg).

Aliments et boissons

Sildénafil Teva peut être pris avec ou sans nourriture. Cependant, vous pouvez remarquer que Sildénafil Teva agit plus lentement si vous le prenez avec un repas riche en graisse.

Boire de l'alcool peut temporairement affecter votre capacité à avoir une érection. Pour obtenir le maximum de bénéfice de votre médicament, il vous est conseillé de ne pas boire beaucoup d'alcool avant de prendre Sildénafil Teva.

Grossesse et allaitement

Sildénafil Teva n'est pas indiqué chez la femme.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sildénafil Teva peut entraîner des étourdissements et peut affecter la vision. Avant de conduire ou d'utiliser des machines, vous devez connaître la façon dont vous réagissez sous Sildénafil Teva.

3. COMMENT PRENDRE SILDENAFIL TEVA ?

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien. La dose habituelle est de 50 mg.

Vous ne devez pas utiliser Sildénafil Teva plus d'une fois par jour.

Vous devez prendre Sildénafil Teva environ une heure avant que vous ayez l'intention d'avoir une relation sexuelle. Avalez le comprimé en entier avec un verre d'eau.

Si vous avez l'impression que l'effet de Sildénafil Teva est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Sildénafil Teva vous aidera à avoir une érection uniquement si vous avez une stimulation sexuelle. Le délai d'action de Sildénafil Teva varie d'une personne à l'autre, il est normalement d'une demi-heure à une heure. Vous pouvez observer que Sildénafil Teva agit plus lentement si vous le prenez lors d'un repas riche en graisses.

Si Sildénafil Teva ne vous permet pas d'avoir une érection, ou si votre érection n'est pas assez longue pour vous permettre d'avoir un rapport sexuel complet, parlez-en à votre médecin.

Si vous avez pris plus de Sildénafil Teva que vous n'auriez dû

Vous pourrez ressentir une augmentation du nombre des effets indésirables et de leur gravité. Les doses supérieures à 100 mg n'augmentent pas l'efficacité du produit.

Ne prenez pas plus de comprimés que ce que vous a indiqué votre médecin.

Contactez votre médecin si vous prenez plus de comprimés que vous ne devez.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Sildénafil Teva est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets. Les effets indésirables rapportés avec Sildénafil Teva sont généralement légers à modérés et de courte durée.

Si vous avez des douleurs à la poitrine pendant ou après un rapport sexuel :

- Mettez-vous en position semi assise et essayez de vous détendre.
- **Ne prenez pas de dérivés nitrés** pour soulager votre douleur à la poitrine.
- Contactez immédiatement votre médecin.

Tous les médicaments, dont le Sildénafil Teva, peuvent provoquer des réactions allergiques. Contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivants après la prise de Sildénafil Teva: respiration sifflante soudaine, difficultés à respirer ou sensations vertigineuses, gonflement des paupières, du visage, des lèvres ou de la gorge.

Des cas d'érections prolongées parfois douloureuses ont été rapportés après la prise de Sildénafil Teva. Si vous avez une érection qui persiste de manière continue pendant plus de 4 heures, vous devez contacter immédiatement un médecin.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés aux fréquences approximatives indiquées :

Très fréquent:	touche plus d'1 utilisateur sur 10
Fréquent:	touche 1 à 10 utilisateurs sur 100
Peu fréquent :	touche 1 à 10 utilisateurs sur 1 000
Rare:	touche 1 à 10 utilisateurs sur 10 000
Très rare:	touche moins d'1 utilisateur sur 10 000
Fréquence indéterminée:	fréquence ne pouvant pas être déterminée à partir des données disponibles

Très fréquents :

- maux de tête.

Fréquents :

- rougeurs du visage,
- indigestion
- effets sur la vision (notamment troubles de la perception des couleurs, sensibilité à la lumière, vision trouble ou diminution de l'acuité visuelle)
- nez bouché
- sensations vertigineuses.

Peu Fréquents :

- vomissements
- éruptions cutanées
- saignements à l'arrière de l'oeil
- irritation des yeux
- yeux injectés de sang/yeux rouges
- douleurs aux yeux
- vision double
- sensations anormales dans l'oeil
- battements du coeur irréguliers ou accélérés
- douleurs musculaires
- somnolence
- diminution de la sensibilité au toucher
- vertiges

- tintements d'oreille
- nausées
- bouche sèche
- douleurs à la poitrine
- sensation de fatigue.

Rares :

- hypertension
- hypotension
- évanouissement
- accident vasculaire cérébral
- saignement de nez
- diminution ou perte de l'audition subites.

Les effets indésirables supplémentaires rapportés au cours de l'expérience après commercialisation incluent: battements du coeur très rapides, douleurs à la poitrine, mort subite, crise cardiaque ou diminution temporaire de l'apport de sang à certaines parties du cerveau. La plupart de ces hommes, mais pas tous, avaient des problèmes cardiaques avant de prendre ce médicament. Il n'est pas possible de déterminer si ces événements étaient directement liés au sildénafil. Des cas de convulsion et de crise d'épilepsie ont également été rapportés.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin.

5. COMMENT CONSERVER SILDENAFIL TEVA

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Sildénafil Teva après la date de péremption mentionnée sur la plaquette thermoformée et sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Sildénafil Teva ?

La substance active est le sildénafil.

Chaque comprimé contient 100 mg de sildénafil (sous forme de citrate).

Les autres composants sont :

Comprimé nu : cellulose microcristalline, hydrogénophosphate de calcium anhydre, croscarmellose de sodium, stéarate de magnésium.

Pelliculage : alcool polyvinylique, du dioxyde de titane (E171), du Macrogol 3350, du talc et de la laque d'aluminium carmin d'indigo (E132).

Qu'est-ce que Sildénafil Teva et contenu de l'emballage extérieur

- Sildénafil Teva 100 mg est bleu, en forme de losange arrondi, gravé "S 100" sur une face et lisse sur l'autre face.

Sildénafil Teva est disponibles en boîtes de 1, 2, 4, 8 et 12 comprimés, et en plaquette prédécoupée de 10 x 1 comprimé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

TEVA Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542 DR Utrecht
Pays Bas

Fabricant:

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
4042 Debrecen
Hongrie

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
Hongrie

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne
East Sussex
BN22 9AG
Angleterre

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays Bas

TEVA Santé SA
Rue Bellocier
89107 Sens
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Magyarország

Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Malta

Teva Ελλάς A.E.
Tel: +30 210 72 79 099

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 611 2409

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Genéricos Española, S.L.U
Tél: +(34) 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +(33) 1 55 91 7800

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 (0)42 9395 892

Ísland

Teva UK Limited
Sími: +(44) 1323 501 111.

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +(39) 0289179805

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 800 0228400

Norge

Teva Sweden AB
Tlf: (46) 42 12 11 00

Österreich

Teva Generics GmbH
Tel: (49) 351 834 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +(48) 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: (351) 214 235 910

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +(421) 2 5726 7911

Suomi/Finland

Teva Sweden AB
Puh/Tel: +(46) 42 12 11 00

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +(46) 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +(44) 1323 501 111

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu>