

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VIATEC<sup>®</sup> 25 mg Comprimé pelliculé VIATEC<sup>®</sup> 50 mg Comprimé pelliculé VIATEC<sup>®</sup> 100 mg Comprimé pelliculé 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Ingrédients	Formule unitaire par comprimé (mg)		
	Viatic 25 mg	Viatic 50 mg	Viatic 100 mg
Sildénafil (sous forme de citrate)	35,12	70,24	140,48
Hydrogénophosphate de calcium anhydre	62,88	125,76	251,52
Cellulose microcristalline	35,00	70,00	140,00
Croscarmellose sodique	4,20	8,40	16,80
Stéarate de magnésium	2,80	5,60	11,20
Macrogol 6000	0,06	0,12	0,24
Sépfilm <sup>®</sup> jaune 3048*	7,00	12,00	20,00

\* Hydroxypropylméthyl cellulose, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, jaune de quinoline, macrogol stéarate 40 type I. **3 FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé à 25 mg Boîtes de 4 et de 8, sous emballages préformés. Comprimé pelliculé à 50 mg Boîtes de 4 et de 8, sous emballages préformés. Comprimé pelliculé à 100 mg Boîtes de 4 et de 8, sous emballages préformés. **4. DONNÉES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques** Traitement 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 VIATEC soit efficace. VIATEC n'est pas indiqué chez la femme. **4.2. Posologie et mode d'administration Voie orale 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. Il est recommandé d'utiliser le médicament au maximum une fois par jour. Si le médicament est pris avec de la nourriture, l'action de VIATEC peut être retardée par rapport à une prise à jeun (cf Pharmacocinétique). **Sujet âgé** : Un ajustement de la dose n'est pas requis chez les personnes âgées. **Insuffisant rénal** : Chez le patient présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance à la créatinine = 30 à 80 ml/min) : mêmes recommandations posologiques que chez l'adulte. La clairance du sildénafil étant diminuée chez le patient 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 mg ou à 100 mg. **Insuffisant hépatique** : La clairance du sildénafil étant diminuée chez le patient présentant une insuffisance hépatique (par exemple une cirrhose), l'utilisation d'une dose de 25 mg doit être envisagée. En fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose peut être portée à 50 mg ou à 100 mg. **Enfant** : VIATEC n'est pas indiqué chez le sujet de moins de 18 ans. **Patient prenant d'autres médicaments** : A l'exclusion du ritonavir (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), pour lequel l'association n'est pas conseillée chez le patient qui reçoit un traitement concomitant inhibiteur du CYP 3A4, l'utilisation d'une dose initiale de 25 mg doit être envisagée (cf Interactions). **4.3. Contre-indications** - Compte tenu de la connaissance de son mode d'action au niveau de la voie monoxyle d'azote/guanosine monophosphate cyclique (GMPc) - cf Pharmacodynamie, il a été montré que le sildénafil potentialise l'effet hypotenseur des dérivés nitrés ; son administration concomitante avec des donneurs de monoxyle d'azote (comme le nitrite d'amyle) ou des dérivés nitrés sous n'importe quelle forme est donc contre-indiquée. - Les médicaments utilisés dans le traitement des troubles de l'érection, y compris le sildénafil, ne doivent pas être utilisés chez les hommes pour qui l'activité sexuelle est déconseillée (par exemple des patients avec des troubles cardiovasculaires sévères comme un angor instable ou une insuffisance cardiaque grave). - VIATEC est contre-indiqué chez les patients ayant une prise de la vision d'un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artérielle (NIAON), ce qui est associé ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la PDES (cf mises en garde/Précautions d'emploi). - La tolérance du sildénafil n'a pas été étudiée dans les sous-groupes de patients suivants : insuffisance hépatique sévère, hypotension (pression artérielle < 90/50 mm Hg), 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 phosphodiéstrases rétinienne). Son utilisation chez ces patients est donc contre-indiquée tant qu'aucune information complémentaire n'est disponible. - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **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 (cf Pharmacodynamie). 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 exemple sténose de l'aorte, cardiomyopathie obstructive hyperhrophique) ou encore le syndrome rare d'atrophie systémique multiple, lequel se manifeste par une insuffisance grave du contrôle autonome de la pression artérielle. Le sildénafil potentialise les effets hypotenseurs des dérivés nitrés (cf Contre-indications). Depuis sa mise sur le marché, des événements cardiovasculaires graves, tels que infarctus du myocarde, angor instable, mort subite d'origine cardiaque, arythmie ventriculaire, hémorragie cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire, hypertension et hypotension, ont été rapportés lors de l'utilisation du 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 ou cours ou peu de temps après un rapport sexuel et quelques-uns comme s'étant produits peu de temps après l'utilisation du 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 artérielle ont été l'administration concomitante de sildénafil et de ritonavir n'est pas conseillée (cf Interactions). Des anomalies visuelles et des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artérielle ont été rapportés suite à la prise de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDES. Le patient doit être averti qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, il doit arrêter la prise de VIATEC et consulter immédiatement un médecin (cf Contre-indications). La prudence est recommandée lorsque le Sildénafil est administré à des patients prenant un alphabloquant, car il se peut que l'administration concomitante entraîne une hypertension symptomatique chez un faible nombre de sujets sensibles (cf Interactions). Ceci survient le plus souvent dans les 4 heures suivant la prise de Sildénafil. Afin de minimiser l'éventuelle survenue d'une hypertension orthostatique, les patients sous traitement alphabloquant doivent être stables sur le plan homodynamique avant d'initier un traitement par le Sildénafil. Une initiation du traitement à la dose de 25 mg doit être envisagée (cf posologie/ mode d'administration). Par ailleurs, les médecins doivent avertir leurs patients de la conduite à tenir en cas de symptômes d'hypertension 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 gastroduodénal évolutif. Dès lors, chez ces patients, le sildénafil ne doit être administré qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque. **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Interactions médicamenteuses : 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). Les substances inhibant ces isoenzymes peuvent de ce fait diminuer la clairance du sildénafil. *Études in vivo* : L'analyse des données pharmacocinétiques des populations ayant participé aux études 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 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 2 fois par jour), a entraîné une augmentation de 300 % (4 fois) de la Cmax du sildénafil et une augmentation de 1 000 % (11 fois) de l'aire sous la courbe (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 (cf Mises en garde/Précautions d'emploi), et en aucun cas la dose maximale de sildénafil ne doit dépasser 25 mg en 48 heures. L'administration concomitante de 100 mg de sildénafil en prise unique et de l'antiprotéase saquinavir, un inhibiteur du CYP3A4, à l'état d'équilibre (1 200 mg 3 fois par jour), a entraîné une augmentation de 140 % de la Cmax du sildénafil et une augmentation de 210 % de l'ASC du sildénafil. Le sildénafil n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du saquinavir (cf Posologie/Mode d'administration). On peut s'attendre à avoir des effets plus marqués avec des inhibiteurs plus puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'itraconazole. On a observé une augmentation de 182 % de l'exposition systémique au sildénafil (ASC) lors de l'administration d'une dose unique de 100 mg de sildénafil avec l'érythromycine (inhibiteur spécifique du CYP3A4), à l'état d'équilibre (500 mg 2 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'aire sous la courbe, sur la Cmax, sur le Tmax, sur la constante de vitesse d'élimination ou sur la demi-vie du sildénafil ou de son principal métabolite circulant. Chez le volontaire sain, l'administration conjointe de sildénafil (50 mg) et de cimétidine (800 mg), un inhibiteur du cytochrome P450 et un inhibiteur non spécifique du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 56 % des concentrations plasmatiques du sildénafil. Le jus de pamplemousse étant un inhibiteur léger du métabolisme du CYP3A4 au niveau de la paroi intestinale, il pourrait aggraver faiblement les concentrations plasmatiques du sildénafil. Les antiacides (hydroxyde de magnésium/hydroxyde d'aluminium) en doses uniques n'ont pas d'effet sur la biodisponibilité du sildénafil. Bien que des études portant spécifiquement sur les interactions n'aient pas été menées pour tous les médicaments, l'analyse des données pharmacocinétiques des populations ayant participé aux études cliniques a montré que l'administration concomitante de substances du groupe des inhibiteurs du CYP2C9 (telles que le toltamide, 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, des antagonistes calciques, des antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques ou des inducteurs du métabolisme du 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 dérivés nitrés. 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 inhibe légèrement les 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 VIATEC affecte la clairance des substrats de ces isoenzymes. Aucune donnée d'interaction entre le sildénafil et des inhibiteurs non spécifiques des phosphodiéstrases tels que la théophylline ou le dipyridamol n'est disponible. *Études in vivo* : Aucune interaction significative n'a été constatée en cas d'administration concomitante de sildénafil (50 mg) et de toltamide (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'amlopidine chez des patients hypertendus, on a observé une diminution supplémentaire de la pression artérielle systolique de 8 mm Hg en position couchée. La diminution supplémentaire de la pression artérielle diastolique correspondante était de 7 mm Hg en position couchée. Ces diminutions supplémentaires de la pression artérielle étaient

similaires à celles observées lors de l'administration du sildénafil seul à des volontaires sains (cf Pharmacodynamie). Le sildénafil (100 mg) n'affecte pas la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du saquinavir et du ritonavir, deux antiprotéases substrats du CYP3A4. Compte tenu de la connaissance de son mode d'action au niveau de la voie monoxyde d'azote/guanosine monophosphate cyclique (GMPc) - cf Pharmacodynamie, il a été montré que le sildénafil potentialise l'effet hypotenseur des dérivés nitrés ; son administration concomitante avec des donneurs de monoxyde d'azote ou des dérivés nitrés sous n'importe quelle forme est donc contre-indiquée (cf Contre-indications). **4.6. Grossesse et allaitement** VIATEC 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** 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 VIATEC avant de conduire un véhicule ou de manipuler des machines. **4.8. Effets indésirables** 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 étendue 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 ( $\geq 1/1000$  et  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  et  $< 1/1000$ ). 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.** Affections de l'oreille: Surdité subite. Des cas de diminution ou de perte de l'audition subtiles 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 produit, celui-ci étant fortement lié aux protéines plasmatiques et non éliminé par les urines. **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES 5.1.**

**Propriétés pharmacodynamiques** Médicaments utilisés dans les troubles de l'érection (code ATC : G04BE03). 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 te 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 de la verge lors de la stimulation sexuelle. L'oxyde d'azote active alors l'enzyme guanlylate 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 phosphodi st rase du type 5 (PDE5), spécifique de la GMPc, dans les corps caverneux de la verge ; 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. C'est pourquoi une stimulation sexuelle est nécessaire pour que le sildénafil produise des effets pharmacologiques bénéfiques. Des études in vitro ont montré que le sildénafil était de 80 à 100 000 fois plus sélectif pour la PDE5 que pour les autres isoenzymes de phosphodi st rases (PDE 1, 2, 3 et 4). 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 PDE 2,3,4,7,8,9,10 et 11. En particulier, le sildénafil est plus de 4 000 fois plus sélectif pour la PDE5 que pour la PDE3, c'est-à dire l'isoenzyme de la phosphodi st rase spécifique de l'AMPc impliqué dans le contrôle de la contractilité cardiaque. Il y a une sélectivité 10 fois plus importante par rapport à la PDE6, impliquée dans le processus de la phototransduction rétinienne. 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)  tait de 25 minutes (intervalle : 12 à 37 minutes). Dans une autre étude avec RigiScan, le sildénafil pouvait encore produire 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 ; dans la plupart des cas, cette baisse ne se traduit 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 mm Hg. Le changement correspondant de la pression diastolique dans la même position était de 5,5 mm Hg. Ces baisses de tension sont compatibles avec les effets vasodilatateurs du sildénafil, probablement en raison de l'augmentation des concentrations 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 clinique pertinent sur 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 (St rose > 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 d' part. La pression systolique pulmonaire moyenne a diminué de 9%. Aucun effet de Sildénafil sur le débit cardiaque ni aucune diminution de débit sanguin dans des artères coronaires st ros es n'ont été mis en évidence. Aucune différence clinique 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 conduites chez des patients présentant des troubles de l'érection et un angor chronique stable et prenant de manière régulière un traitement anti-angoreux (  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. Aucun effet sur la mobilité ou la morphologie des spermatozooides n'est appar  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 3 000 patients âgés de 19 à 87 ans. Les groupes de patients suivants étaient représentés : sujets âgés (21 %), patients souffrant d'hypertension (24 %), de diabète sucré (16 %), de cardiopathie ischémique et autres maladies cardiovasculaires (14 %), d'hyperlipidémie (14 %), d'une lésion de la moelle épinière (6 %), de dépression (5 %), d'une résection transur tr ale de la prostate (5 %), d'une prostatectomie radicale (4 %). 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 (cf Contre-indications). Dans les études à dose fixe, la proportion des patients signalant une amélioration de leurs érections grâce au traitement était de 62 % (25 mg), 74 % (50 mg) et 82 % (100 mg) contre 25 % chez les patients recevant un placebo. Dans les études cliniques, le taux d'interruption du traitement d  du 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 % (sujets âgés), 59 % (diabète sucré), 69 % (cardiopathie ischémique), 68 % (hypertendus), 61 % (résection transur tr ale 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. **5.1. 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 Cmax est proportionnelle à la dose sur l'intervalle recommandé (25-100 mg). Lorsque le sildénafil est pris avec de la nourriture, la vitesse d'absorption est diminuée : on constate un allongement moyen de Tmax de 60 minutes et une baisse moyenne de la Cmax de 29 %. **Distribution** Le volume de distribution moyen (Vd)   l'état d'équilibre du sildénafil est de 105 l, ce qui suggère une distribution tissulaire. Après une dose orale unique de 100 mg, la concentration plasmatique totale maximale moyenne de Sildénafil est approximativement de 440mg/ml (Cv 40%). Le sildénafil et son principal métabolite circulant (N-déméthyl) sont liés aux protéines plasmatiques à raison d'environ 96 % dans les deux cas. La liaison aux protéines est indépendante des concentrations médicamenteuses totales. Chez des volontaires sains recevant du sildénafil (100 mg en dose unique), moins de 0,0002 % de la dose administrée (en moyenne 188 ng) se retrouvait dans l'éjaculat obtenu 90 minutes après l'administration. **Métabolisme** Le sildénafil est principalement éliminé par les isoenzymes microsomiques hépatiques CYP3A4 (voie principale) et CYP2C9 (voie secondaire). Le principal métabolite circulant est produit par N-déméthylation du sildénafil. Le profil de sélectivité de ce métabolite envers les phosphodi st rases est similaire à celui du sildénafil ; in vitro, sa puissance d'inhibition vis-à vis de la PDE5 est environ moitié moindre de celle de la molécule mère. Les concentrations plasmatiques de ce métabolite représentent environ 40 % de celles du sildénafil. Ce N-déméthyl métabolite est ensuite lui-même métabolisé ; sa demi-vie d'élimination terminale est d'environ 4 heures. ** limination** Le coefficient d'épuration totale du sildénafil est de 41 l/h ; la demi-vie d'élimination terminale qui en résulte est de 3 à 5 heures. Après administration orale ou intraveineuse, le sildénafil est éliminé sous forme de métabolites, principalement dans les fèces (environ 80 % de la dose orale administrée) et, dans une moindre mesure, dans les urines (environ 13 % de la dose orale administrée). **Groupes de patients particuliers - Sujet  g  :** chez des volontaires sains âgés de 65 ans ou plus, la clairance du sildénafil était diminuée ; en conséquence, les concentrations plasmatiques de sildénafil et de son métabolite N-d m thyle étaient supérieures d'environ 90 % à celles observées chez des volontaires sains plus jeunes ( g s de 18 à 45 ans). En raison de différences liées à l'âge en matière de liaison aux protéines plasmatiques, l'augmentation correspondante des concentrations plasmatiques libres de sildénafil était d'environ 40 %. - **Insuffisance rénale :** chez des volontaires présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine = 30 à 80 ml/min), le profil pharmacocinétique du sildénafil (50 mg) n'était pas modifié après une administration unique par voie orale. L'aire sous la courbe et la Cmax du N-déméthyl métabolite étaient augmentées de 126 % et 73 %, respectivement, par rapport à des volontaires de même âge sans insuffisance rénale. Toutefois, étant donné la variabilité élevée d'un individu à l'autre, ces différences n'étaient pas statistiquement significatives. Chez des volontaires souffrant d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la clairance du sildénafil était diminuée, ce qui entraînait une augmentation de l'aire sous la courbe (100 % et de la Cmax (88 %) par rapport aux volontaires de même âge sans insuffisance rénale. En outre, l'aire sous la courbe et la Cmax du N-déméthyl métabolite étaient significativement augmentées, respectivement de 79 % et 200 %. - **Insuffisance hépatique :** chez des volontaires présentant une cirrhose hépatique légère à modérée (A et B dans la classification de Child-Pugh), la clairance du sildénafil était diminuée, ce qui induisait une augmentation de l'aire sous la courbe (84 %) et de la Cmax (47 %) par rapport aux volontaires de même âge sans insuffisance hépatique. Les caractéristiques pharmacocinétiques du sildénafil n'ont pas été étudiées chez les insuffisants hépatiques sévères. **5.3. Données de sécurité préclinique** Les données précliniques n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme sur la base d'études habituelles de pharmacotoxicologie, toxicologie chronique, génotoxicité, carcinogénicité et toxicologie de la reproduction. **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES 6.1. Incompatibilités** Sans objet **6.2. Durée de conservation** 3 ans **6.3. Durée de conservation A** conserver à une température ne dépassant pas 25 C à l'abri de l'humidité. **6.4. Nature et contenu de l'emballage extérieur** Boites de 4 et de 8 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium). **6.5. Précautions particulières d'élimination et de manipulation** Pas d'exigences particulières. **7. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE TABLEAU : A. N  AMM :** Viatec  25 mg Boite de 4 comprimés, 9044081. Viatec  25 mg Boite de 8 comprimés, 9044082. Viatec  50 mg Boite de 4 comprimés, 9044083. Viatec  50 mg Boite de 8 comprimés, 9044084. Viatec  100 mg Boite de 4 comprimés, 9044088. Viatec  100 mg Boite de 8 comprimés, 9044086 **B. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Les laboratoires ADWYA Route de la Marsa Km 14- B.P 658-2070 La Marsa -Tunisie. Tel : (+216) 71 778 555/ Fax : (+216) 71 778 500 / e-mail : [adwya@adwya.com.tn](mailto:adwya@adwya.com.tn)