MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrM-SILDENAFIL
Sildénafil sous forme de citrate de sildénafil

Comprimés à 25, à 50 et à 100 mg

Inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5) spécifique du GMPc

Traitement de la dysfonction érectile

Mantra Pharma Inc.
4605-B boul. Lapinière, bureau 250
Brossard, Quebec
J4Z 3T5

Date de révision:
28 octobre 2016

Numéro de contrôle de la présentation:198806

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 3

CONTRE-INDICATIONS.....3

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....4

EFFETS INDÉSIRABLES 7

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 12

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 15

SURDOSAGE.....16

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 17

STABILITÉ ET CONSERVATION.....20

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....20

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....20

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....21

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....21

ESSAIS CLINIQUES 22

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 26

TOXICOLOGIE.....29

RÉFÉRENCES.....39

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 44

Pr M-SILDENAFIL

sildénafil sous forme de citrate de sildénafil

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimés à 25, à 50 et à 100 mg	Les comprimés renferment également les ingrédients non médicinaux suivants: cellulose microcristalline, phosphate de calcium dibasique, croscarmellose de sodium, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane, lactose, triacétine et laque d'aluminium bleu FD&C no 2.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

M-SILDENAFIL (citrate de sildénafil) est indiqué pour :

- Le traitement de la dysfonction érectile, définie comme l'incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection suffisante pour permettre une activité sexuelle satisfaisante.

CONTRE-INDICATIONS

Il a été prouvé que **sildénafil** (citrate de sildénafil) potentialise les effets hypotenseurs des dérivés nitrés chez les volontaires sains et les patients. Il est donc contre-indiqué chez les patients qui prennent des dérivés nitrés ou qui emploient des médicaments à courte durée d'action contenant des dérivés nitrés, car il existe un risque d'hypotension pouvant être mortelle. La prise de dérivés nitrés sous quelque forme que ce soit (p. ex., par voie orale, sublinguale, transdermique ou par inhalation), en traitement continu ou au besoin, est absolument contre-indiquée *(voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** *et* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

On ne sait pas combien de temps après la prise de **M-SILDENAFIL** il est possible d'administrer sans danger un dérivé nitré au patient, si cela s'avère nécessaire. La concentration plasmatique du sildénafil 24 heures après la prise du produit est beaucoup plus faible (2 ng/mL) que sa concentration maximale (440 ng/mL). Toutefois, lors des essais cliniques, chez les hommes âgés de plus de 65 ans, chez les patients présentant une atteinte hépatique (p. ex., cirrhose) ou une atteinte rénale grave (Cl_{cr} < 30 mL/min) et chez ceux qui prenaient en concomitance des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (p. ex. érythromycine), la concentration plasmatique du sildénafil, 24 heures après la prise du produit, était de 3 à 8 fois supérieure à celle obtenue chez les volontaires sains. Bien que la concentration plasmatique sildénafil 24 heures après la prise du médicament soit beaucoup plus faible que sa concentration maximale, on ne sait pas encore si les dérivés nitrés peuvent être

administrés sans danger à ce moment-là *(voir* **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Études pharmacodynamiques**).

En général, on ne doit pas prescrire de traitement destiné à la dysfonction érectile aux hommes chez qui l'activité sexuelle est déconseillée *(voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

L'emploi du **M-SILDENAFIL** est contre-indiqué chez les patients qui ont une hypersensibilité connue à un des ingrédients entrant dans la composition du comprimé *(voir* **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**).

L'emploi de M-SILDENAFIL est contre-indiqué chez les patients atteints de dysfonction érectile qui ont déjà présenté une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIANA) (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la PDE5, comme M-SILDENAFIL, et d'activateurs de guanylate cyclase, comme le riociguat, est contre-indiquée, car elle risque d'entraîner des épisodes d'hypotension symptomatique ou de syncope pouvant menacer le pronostic vital.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Précautions d'ordre général

On doit faire subir un examen complet au patient afin de diagnostiquer la dysfonction érectile, d'en déterminer les causes sous-jacentes et de décider du traitement approprié.

Système cardiovasculaire

Comme avec tous les traitements de la dysfonction érectile, l'activité sexuelle présente un certain risque chez les patients déjà atteints d'une maladie cardiovasculaire, incluant l'hypertension (TA >140/90). C'est pourquoi ces traitements, y compris **M-SILDENAFIL** (citrate de sildénafil), ne doivent généralement pas être prescrits aux hommes chez qui l'activité sexuelle est déconseillée en raison de leur état de santé cardiovasculaire.

Aucun essai clinique comparatif n'a été réalisé pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de **M-SILDENAFIL** chez les groupes de patients qui suivent. On doit donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit **M-SILDENAFIL** à ces patients.

- Patients qui ont subi un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral, ou qui ont présenté une arythmie pouvant entraîner la mort, au cours des 6 derniers mois
- Patients hypotendus (TA < 90/50 mmHg au repos) ou hypertendus (TA > 170/110mm Hg au repos)
- Patients qui présentent une insuffisance cardiaque ou une coronaropathie causant de l'angine de poitrine instable

(voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

La prudence est de mise lorsque le sildénafil est administré à des patients traités par un alphabloquant. L'administration concomitante de ces médicaments pourrait causer une hypotension symptomatique chez certaines personnes *(voir* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Afin de réduire au minimum les risques d'hypotension orthostatique,

on doit s'assurer de la stabilité de l'état hémodynamique des patients recevant un alphabloquant avant d'amorcer le traitement par le sildénafil. L'administration du sildénafil à une dose initiale réduite doit être envisagée. De plus, les médecins doivent informer leurs patients des mesures à prendre en cas d'hypotension orthostatique.

Appareil circulatoire
Lors des essais cliniques, on a noté que le sildénafil exerçait un effet vasodilatateur qui se traduisait par une baisse transitoire de la tension artérielle *(voir* **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**). Chez la plupart des patients, ce phénomène n'a guère de conséquences. Certains patients, cependant, sont plus sensibles à l'effet des vasodilatateurs, notamment ceux qui présentent une obstruction du canal aortique (sténose aortique, myocardiopathie obstructive) ou une atrophie systémique multiple, maladie rare qui se manifeste par une grave perturbation du contrôle de la tension artérielle par le système nerveux autonome. Avant de prescrire le sildénafil à des patients présentant certaines maladies sous-jacentes, les médecins devraient donc songer sérieusement au risque que pourraient engendrer ses effets vasodilatateurs, surtout lors de l'activité sexuelle.

Chez l'humain, sildénafil (citrate de sildénafil), pris seul ou avec de l'acide acétylsalicylique, n'a aucun effet sur le temps de saignement. Des essais *in vitro* sur les plaquettes humaines indiquent que le sildénafil potentialise l'effet antiagrégant du nitroprussiate de sodium (substance qui libère du monoxyde d'azote). L'association d'héparine et de sildénafil a un effet additif sur le temps de saignement chez le lapin anesthésié, mais cette interaction n'a pas fait l'objet d'études chez l'homme *(voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

On ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité du **M-SILDENAFIL** chez les patients qui présentent des troubles hémorragiques ou un ulcère gastroduodénal évolutif. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit **M-SILDENAFIL** à ces patients.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique
Chez des volontaires atteints de cirrhose (classes A et B de Child et Pugh), la clairance du sildénafil était plus faible que chez des volontaires appariés pour l'âge ne présentant aucune hépatopathie, ce qui s'est traduit par une augmentation de l'ASC (de 84 %) et de la C_{max} (de 47 %).

Il est donc préférable d'amorcer le traitement à une dose de 25 mg en présence d'une atteinte hépatique *(voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** *et* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Fonction visuelle
Les patients devraient cesser l'emploi d'hinibiteurs de la PDE5, y compris du sildenafil, et consulter sans tarder leur médecin en cas de baisse ou de perte de vision soudaine touchant un œil ou les deux yeux. Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, on a rapporté de rares cas de perte de vision soudaine, en association ponctuelle avec la prise d'inhibiteurs de la PDE5. Dans une étude d'observation, on a voulu déterminer si l'utilisation récente d'inhibiteurs de la PDE5, en tant que classe, était associée à l'apparition soudaine d'une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIANA). Selon les résultats, après la prise d'un inhibiteur de la PDE5, le risque de NOIANA serait environ deux fois plus élevé pendant une période équivalant à 5 demi-vies.

Les patients qui ont déjà souffert d'une NOIANA présentent un risque accru de récurrence de cette affection. Les inhibiteurs de la PDE5, y compris le sildenafil, ne sont pas recommandés

chez les patients atteints de dysfonction érectile qui ont des antécédents de NOIANA (*voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

Aucun essai clinique comparatif n'a été réalisé pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du sildénafil chez des patients atteints de rétinite pigmentaire (dont une minorité souffre de troubles génétiques touchant les phosphodiestérases rétiniennes). On doit donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit sildénafil à ces patients *(voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Un faible pourcentage des patients présentent des troubles de la vision (p. ex., altération de la discrimination des couleurs, hypersensibilité à la lumière, vision brouillée, douleur oculaire et rougeur oculaire) après la prise de sildénafil**.** Les patients qui subissent ces effets ne devraient pas conduire ni faire fonctionner de la machinerie lourde tant que ceux-ci persistent *(voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

De rares cas de choriorétinopathie séreuse centrale, dont la survenue coïncidait dans le temps avec le traitement par le citrate de sildénafil, ont été rapportés depuis la mise sur le marché du produit. On ignore si des problèmes de santé et d'autres facteurs ayant pu causer cette manifestation ont été signalés. Il est impossible de déterminer si cette manifestation est directement attribuable à l'administration de sildénafil, à de possibles facteurs de risque sous-jacents, à une combinaison de ces facteurs ou à d'autres facteurs. L'analyse de ces cas de choriorétinopathie séreuse centrale chez des patients sous sildénafil n'a pas fourni de preuve d'altérations graves ou permanentes de la fonction visuelle *(voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Fonction auditive

Des cas de perte soudaine, partielle ou totale, de l'audition ont été associés à la prise d'inhibiteurs de la PDE5, y compris le sildénafil**,** dans le cadre des essais cliniques et du programme de pharmacovigilance. Ces manifestations, qui étaient parfois accompagnées d'acouphènes et d'étourdissements, coïncidaient dans le temps avec la prise d'inhibiteurs de la PDE5, y compris le sildénafil. Dans certains cas, des problèmes de santé et d'autres facteurs ayant pu causer cette manifestation ont été signalés et, souvent, les renseignements concernant le suivi médical étaient limités. Il est impossible de déterminer si la perte de l'audition est directement attribuable à la prise des inhibiteurs de la PDE5 ou à d'autres facteurs *(voir* **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit** *et* **PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**). On doit recommander aux patients de cesser de prendre du sildénafil et de consulter un médecin sans tarder en cas de perte soudaine, partielle ou totale, de l'audition.

Fonction rénale

Chez des volontaires présentant une atteinte rénale légère (Cl_{cr} = 50 à 80 mL/min) ou modérée (Cl_{cr} = 30 à 49 mL/min), on n'a pas observé de différence par rapport à des volontaires sains quant à la pharmacocinétique du sildénafil après l'administration d'une seule dose (50 mg) par voie orale. Par contre, chez des volontaires présentant une atteinte rénale grave (Cl_{cr} < 30 mL/min), la clairance du sildénafil s'est avérée plus faible que chez des volontaires appariés pour l'âge ne présentant aucune néphropathie, ce qui s'est traduit par une augmentation de l'ASC (de 100 %) et de la C_{max} (de 88 %).

Il est donc préférable d'amorcer le traitement à une dose de 25 mg en présence d'une atteinte rénale grave *(voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** *et* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Fonction sexuelle/reproduction
Aucun cas de **priapisme** n'a été signalé pendant les essais cliniques. Toutefois, on a rapporté quelques cas d'érection prolongée (plus de 4 heures) et de priapisme (érection douloureuse persistant pendant plus de 6 heures) dans le cadre du programme de pharmacovigilance post-commercialisation du sildénafil. Si une érection dure plus de 4 heures, le patient doit obtenir sans tarder de l'aide médicale. Le priapisme, s'il n'est pas traité sans délai, peut entraîner des lésions irréversibles du tissu pénien ou une impuissance permanente *(voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Les médicaments destinés au traitement de la dysfonction érectile doivent être administrés avec prudence aux patients qui présentent des déformations anatomiques de la verge (déviation péniennes, fibrose caverneuse, maladie de La Peyronie, etc.) ou aux patients qui souffrent d'une affection les prédisposant au priapisme (drépanocytose, myélome multiple, leucémie, etc.).

On n'a pas étudié l'innocuité ni l'efficacité du sildénafil en association avec d'autres inhibiteurs de la PDE5, d'autres médicaments contenant du sildénafil et destinés au traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (REVATIO) ou d'autres traitements de la dysfonction érectile. De telles associations ne sont donc pas recommandées.

Peau et phanères
De rares cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ont été signalés depuis la mise sur le marché du produit.

Populations particulières
Femmes, y compris les femmes enceintes ou qui allaitent : L'emploi de **M-SILDENAFIL** n'est pas indiqué chez la femme. Aucune étude adéquate et rigoureuse n'a été menée sur l'emploi de ce médicament chez la femme enceinte et chez la femme qui allaite.

Enfants : L'emploi de **M-SILDENAFIL** n'est pas indiqué chez les enfants.

Hommes âgés (> 65 ans) : On a observé une réduction de la clairance du sildénafil chez les volontaires sains âgés. La concentration plasmatique de la molécule libre était d'environ 40 % supérieure à celle obtenue chez des volontaires sains plus jeunes (18 à 45 ans). Comme une concentration plasmatique élevée du médicament peut s'associer à une augmentation de son effet pharmacologique, y compris de certains effets indésirables, il est préférable d'amorcer le traitement à une dose de 25 mg chez ces patients *(voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** *et* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Résultats antérieurs à la commercialisation
Sildénafil (citrate de sildénafil) a été administré à plus de 3700 patients (âgés de 19 à 87 ans) dans le cadre d'essais cliniques réalisés dans le monde entier. Plus de 550 patients ont reçu le traitement pendant plus de 1 an.

Lors des essais comparatifs avec placebo, le taux d'abandon du traitement en raison des effets indésirables a été sensiblement le même parmi les patients qui ont pris du sildénafil (2,5 %) et

ceux des groupes placebo (2,3 %). Les effets indésirables étaient généralement transitoires et d'intensité légère ou modérée.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Dans tous les essais, quelle qu'en ait été la méthodologie, les effets indésirables signalés chez les patients qui ont reçu du sildénafil ont été à peu près similaires. Dans les essais à dose fixe, l'incidence de certains effets a augmenté proportionnellement à la dose. Dans les essais à dose variable, qui reproduisent plus fidèlement le schéma posologique recommandé, les effets observés étaient de même nature que dans les essais à dose fixe.

Lorsque le sildénafil a été pris conformément aux recommandations (c'est-à-dire au besoin) dans le cadre des essais comparatifs à dose variable avec placebo, on a observé les effets indésirables suivants :

Tableau 1. Effets indésirables signalés par au moins 2 % des patients traités par du sildénafil ou par un placebo lors d'essais comparatifs à dose variable (prise au besoin) de phases II et III

Effet indésirable	Pourcentage des patients ayant signalé l'effet	
	SILDÉNAFIL (n = 734)	PLACEBO (n = 725)
Céphalées	15,8%	3,9%
Bouffées vasomotrices	10,5%	0,7%
Dyspepsie	6,5%	1,7%
Congestion nasale	4,2%	1,5%
Infections des voies respiratoires	4,2%	5,4%
Symptômes grippaux	3,3%	2,9%
Infection des voies urinaires	3,1%	1,5%
Troubles de la vision*	2,7%	0,4%
Diarrhée	2,6%	1,0%
Étourdissements	2,2%	1,2%
Éruption cutanée	2,2%	1,4%
Douleurs lombaires	2,2%	1,7%
Arthralgie	2,0%	1,5%

*Troubles de la vision : légers et transitoires; altération de la discrimination des couleurs (bleu et vert) surtout, mais aussi hypersensibilité à la lumière et vision brouillée.

L'administration de doses supérieures à celles de la gamme posologique recommandée a entraîné les mêmes effets indésirables que ci-dessus, mais à une fréquence généralement plus

importante.

<u>Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (< 2 %)</u>
Les effets qui suivent ont été observés chez moins de 2 % des patients, lors des essais cliniques comparatifs. Leur relation de cause à effet avec le produit n'a cependant pas été établie.

Troubles du système nerveux autonome :	diaphorèse et sécheresse de la bouche;
Troubles du système cardiovasculaire :	anomalies à l'ECG, angine de poitrine, arythmie, bloc AV, arrêt cardiaque, myocardiopathie, insuffisance cardiaque, hypertension, hypotension, palpitations, hypotension orthostatique, ischémie myocardique, syncope, tachycardie, anomalies vasculaires et varices;
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique:	tremblements, rêves inhabituels, anxiété, agitation, ataxie, dépression, insomnie, nervosité, somnolence, paresthésie, vertige, troubles de l'élocution, diminution des réflexes, hyperesthésie, neuropathie, migraine, myasthénie, crise oculogyre, névralgie et hypertonie;
Troubles de l'appareil digestif :	vomissements, gastrite, troubles digestifs, flatulences, augmentation de l'appétit, gastro-entérite, stomatite, éructations, dysphagie, colite, glossite, constipation, hémorragie rectale, ulcère buccal, œsophagite, troubles du rectum, gingivite et troubles dentaires;
Troubles hématopoïétiques:	anémie et leucopénie;
Troubles des systèmes hépatique et biliaire :	anomalies des épreuves de la fonction hépatique et augmentation des ALAT;
Troubles métaboliques et nutritionnels :	œdème, polydipsie, goutte, hyperuricémie, réaction hypoglycémique, diabète instable, hyperglycémie, hyperlipidémie et hypernatrémie;
Troubles de l'appareil locomoteur :	myalgie, troubles osseux, arthrose, arthrite, rupture de tendon, ténosynovite, ostéoalgie, troubles articulaires et synovite;

Troubles de l'appareil respiratoire :	asthme, dyspnée, laryngite, pharyngite, sinusite, bronchite, troubles respiratoires, cancer du poumon, augmentation de l'expectoration et augmentation de la toux;
Troubles de la peau et des phanères :	cancer de la peau, troubles cutanés, hypertrophie cutanée, ulcère cutané, dermatite de contact, dermatite exfoliatrice, prurit, urticaire, réaction de photosensibilisation, troubles unguéaux, acné, *herpès simplex* et furonculose ;
Troubles des organes sensoriels :	perte soudaine, partielle ou totale de l'audition, mydriase, conjonctivite, photophobie, douleurs oculaires, acouphènes, douleurs auriculaires, troubles lacrymaux, troubles oculaires, hémorragie oculaire, troubles auriculaires, cataracte et sécheresse des yeux;
Troubles de l'appareil urogénital :	érection pénienne, autres dysfonctions sexuelles, cystite, nycturie, balanite, fréquence accrue des mictions, gynécomastie, troubles de la prostate, troubles testiculaires, incontinence urinaire, troubles des voies urinaires, anomalies urinaires, anomalies de l'éjaculation, œdème génital et anorgasmie;
Troubles vasculaires :	troubles vasculaires cérébraux et thrombose cérébrale;
Troubles d'ordre général :	œdème facial, œdème périphérique, frissons, réaction allergique, asthénie, douleur, infections, choc, hernie, chutes accidentelles, douleurs abdominales, douleurs thoraciques, blessures accidentelles et surdose intentionnelle.

Infarctus du myocarde et mortalité d'origine cardiovasculaire

Selon l'analyse des résultats obtenus lors d'essais comparatifs avec placebo, menés en double insu et réunissant l'équivalent de plus de 700 années-personnes d'observations sur le placebo et de plus de 1300 années-personnes d'observations sur le sildénafil, il n'y a pas de différences entre le sildénafil et le placebo quant à la fréquence des infarctus du myocarde (1,1 par 100 années-personnes dans les deux groupes) et au taux de mortalité d'origine cardiovasculaire (0,3 par 100 années-personnes dans les deux groupes).

Effets indésirables du médicament signalés dans 74 études cliniques comparatives avec placebo de phases II, III et IV menées à double insu

Les effets indésirables qui ont été signalés par au moins 2 % des patients traités par le sildénafil suivant les recommandations (n = 9 570) et à une fréquence supérieure à celle observée chez les témoins sous placebo (n = 7 237) dans le cadre de 74 études cliniques comparatives avec placebo de phases II, III et IV menées à double insu avec répartition

aléatoire ont été les céphalées, les bouffées vasomotrices, la dyspepsie, la congestion nasale et les étourdissements. Selon les données groupées de ces 74 études, la nature et la fréquence des effets indésirables qui ont été signalés par au moins 2 % des participants étaient comparables à celles des effets indésirables rapportés dans le cadre des 6 études à doses variables décrites dans le tableau 1.

Les effets indésirables qui sont énumérés ci-dessous sont survenus chez moins de 2 % des patients ayant pris part à ces 74 études cliniques comparatives avec placebo menées à double insu avec répartition aléatoire.

Troubles cardiaques : palpitations, tachycardie;

Troubles oculaires : vision brouillée, chromatopsie, cyanopsie, photophobie, troubles visuels, photopsie, hyperémie oculaire, douleur oculaire, sensibilité à la lumière, sensations anormales dans l'œil, asthénopie, hyperémie conjonctivale, sécheresse oculaire, érythropsie, troubles oculaires, irritation oculaire, œdème oculaire, œdème palpébral, enflure de l'œil, perception de halos, xanthopsie;

Troubles de l'appareil digestif : nausées, sécheresse buccale, douleur abdominale haute, vomissements, reflux gastrooesophagien, hypoesthésie buccale

Troubles généraux et atteintes au point d'administration : sensation de chaleur, irritabilité;

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité;

Infections et infestations : rhinite;

Anomalies des résultats d'examen : accélération de la fréquence cardiaque;

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : douleur dans les bras ou les jambes, myalgie;

Troubles du système nerveux : syncope, somnolence;

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : prolongation des érections;

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épistaxis, congestion des sinus, œdème nasal sécheresse nasale, constriction de la gorge;

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : éruptions cutanées;

Troubles vasculaires : bouffées vasomotrices, hypotension

Effets indésirables du médicament signalés depuis la commercialisation du produit
Voici une liste des réactions indésirables qui ne sont pas énumérées ci-dessus, mais qui ont été signalées depuis la mise sur le marché du sildénafil dans le cadre du programme de pharmacovigilance, leur survenue coïncidant plus ou moins avec la prise du sildénafil, bien que l'on ignore s'il existe un lien de cause à effet entre les deux :

Troubles du système cardiovasculaire:
Épistaxis; certains accidents cardiovasculaires graves ont été rapportés, dont les suivants: infarctus du myocarde, mort subite par arrêt cardiaque, arythmie ventriculaire, hémorragie vasculaire cérébrale et crise ischémique transitoire. La plupart des patients en cause présentaient déjà des facteurs de risque cardiovasculaire. Bon nombre de ces accidents se sont produits pendant ou peu de temps après l'activité sexuelle et quelques-uns peu après la prise du sildénafil, sans qu'il y ait eu d'activité sexuelle. D'autres encore sont survenus des heures ou des jours après la prise du sildénafil suivie de relations sexuelles. Il est impossible de déterminer s'ils sont directement attribuables au sildénafil, à l'activité sexuelle, aux maladies cardiovasculaires sous-jacentes, à une combinaison de ces facteurs ou encore à d'autres facteurs *(voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Troubles des systèmes nerveux central et périphérique:	crises convulsives; récidive de crises convulsives et amnésie globale transitoire;
Troubles de l'appareil digestif :	vomissements;
Troubles de l'appareil urogénital :	érection prolongée, priapisme *(voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) et hématurie;
Troubles de la peau et des phanères :	syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse;
Troubles des organes sensoriels :	diplopie, perte ou baisse temporaire de la vue, vue brouillée, neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIANA), occlusion de la veine rétinienne, anomalies du champ visuel, douleur oculaire, rougeur oculaire ou yeux injectés de sang, brûlures oculaires, enflure ou pression oculaire, augmentation de la pression intraoculaire, troubles hémorragiques de la rétine, décollement ou rétraction du vitré et œdème paramaculaire.

Des cas de perte soudaine, partielle ou totale de l'audition, dont la survenue coïncidait dans le temps avec la prise d'inhibiteurs de la PDE5, y compris sildénafil**,** ont été rapportés dans le cadre du programme de pharmacovigilance. Dans certains cas, des problèmes de santé et d'autres facteurs ayant pu causer cette manifestation ont été signalés et, souvent, les renseignements concernant le suivi médical étaient limités. Il est impossible de déterminer si la perte de l'audition est directement attribuable à la prise de sildénafil**,** à des facteurs de risque de perte d'audition sous-jacents, à une combinaison de ces facteurs ou à d'autres facteurs *(voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** *et* **EFFETS INDÉSIRABLES** *et* **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**).

De rares cas de choriorétinopathie séreuse centrale, dont la survenue coïncidait dans le temps avec le traitement par le citrate de sildénafil, ont été rapportés depuis la mise sur le marché du produit. On ignore si des problèmes de santé et d'autres facteurs ayant pu causer cette manifestation ont été signalés. Il est impossible de déterminer si cette manifestation est

directement attribuable à l'administration de sildénafil, à de possibles facteurs de risque sous-jacents, à une combinaison de ces facteurs ou à d'autres facteurs. L'analyse de ces cas de choriorétinopathie séreuse centrale chez des patients sous sildénafil n'a pas fourni de preuve d'altérations graves ou permanentes de la fonction visuelle *(voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves

- La prise de dérivés nitrés sous quelque forme que ce soit est absolument contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Aperçu

Essais *in vitro*
Le sildénafil est principalement métabolisé par les isoenzymes 3A4 (voie métabolique principale) et 2C9 (voie métabolique secondaire) du cytochrome P450 *(voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Par conséquent, les inhibiteurs et les inducteurs de ces isoenzymes peuvent réduire ou augmenter, respectivement, la clairance du sildénafil. Le sildénafil est un faible inhibiteur des isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 (CI_{50} > 150 µM) du cytochrome P450. Étant donné que la concentration plasmatique maximale du sildénafil est d'environ 1 µM après son administration aux doses recommandées, il est peu probable que le **M-SILDENAFIL** altère la clairance des substrats de ces isoenzymes.

Essais *in vivo*
La dose de 50 mg de sildénafil n'a pas potentialisé l'effet hypotenseur de l'alcool chez des volontaires sains dont l'alcoolémie maximale moyenne se chiffrait à 0,08 %.

Interactions médicament-médicament

Effets d'autres médicaments sur Sildénafil
Les données recueillies pendant les essais cliniques ont montré que la pharmacocinétique du sildénafil n'était pas modifiée par les inhibiteurs de la CYP2C9 (tolbutamide, warfarine), les inhibiteurs de la CYP2D6 (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques), les diurétiques thiazidiques ou apparentés, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et les bloqueurs des canaux calciques. L'ASC du métabolite actif, le N-déméthylsildénafil, a augmenté de 62 % lorsque des diurétiques de l'anse et des diurétiques d'épargne potassique étaient administrés en concomitance, et de 102 % dans le cas des bêtabloquants non spécifiques. On croit cependant que ces effets n'ont aucune répercussion sur le plan clinique.

Chez des volontaires sains de sexe masculin à qui on a administré de l'azithromycine (500 mg/jour pendant 3 jours), on n'a observé aucune modification de l'ASC, de la $C_{max,}$ du T_{max}, de la constante de vitesse d'élimination et de la demi-vie du sildénafil et de son principal métabolite circulant.

Inhibiteurs de la CYP3A4
L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (érythromycine, saquinavir, ritonavir, kétoconazole, itraconazole, etc.) ou de cimétidine, un inhibiteur non spécifique des isoenzymes du cytochrome P450, est associée à une augmentation de la concentration plasmatique du sildénafil *(voir* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** *et* **PHARMACOLOGIE**).

L'administration d'une seule dose de 100 mg de sildénafil en association avec de l'érythromycine, un inhibiteur spécifique de la CYP3A4, à l'état d'équilibre (soit après la prise de 500 mg, 2 f.p.j. pendant 5 jours) a entraîné une augmentation de 182 % de l'exposition totale au sildénafil (ASC).

Lorsqu'on a administré le sildénafil à la dose recommandée à des sujets qui prenaient un inhibiteur puissant de la CYP3A4, la concentration maximale de sildénafil libre n'a pas dépassée 200 nM, et tous les sujets ont bien toléré le médicament.

Selon une étude menée chez des volontaires sains de sexe masculin, l'administration concomitante de bosentan, un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (inducteur modéré de la CYP3A4, inducteur de la CYP2C9 et peut-être aussi de la CYP2C19) à l'état d'équilibre (125 mg, 2 f.p.j.) et de sildénafil à l'état d'équilibre (80 mg, 3 f.p.j.) a entraîné une baisse de 62,6 % de l'ASC du sildénafil et une baisse de 55,4 % de sa Cmax. Le sildénafil a accru l'ASC du bosentan de 49,8 % et la Cmax de ce médicament de 42 %. L'administration concomitante d'inducteurs puissants de la CYP3A4, comme la rifampine, devrait entraîner une baisse plus marquée de la concentration plasmatique du sildénafil.

La cimétidine (800 mg), un inhibiteur du cytochrome P450 et un inhibiteur non spécifique de la CYP3A4, a entraîné une augmentation de 56 % de la concentration plasmatique du sildénafil lorsqu'elle a été administrée en association avec sildénafil (50 mg) à des volontaires sains.

Les analyses pharmacocinétiques réalisées lors des essais cliniques ont révélé une réduction de la clairance du sildénafil lorsque celui-ci était administré en association avec des inhibiteurs de la CYP3A4 (comme le kétoconazole, l'érythromycine, la cimétidine). Il faut cependant préciser que l'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté chez ces patients.

Inhibiteurs de la protéase du VIH
L'administration d'une seule dose de 100 mg de sildénafil en association avec du saquinavir – un inhibiteur de la protéase du VIH qui inhibe aussi la CYP3A4 – à l'état d'équilibre (1200 mg, 3 f.p.j.) a entraîné une augmentation de 140 % de la C_{max} du sildénafil et de 210 % de son ASC. On est donc en droit de supposer que des inhibiteurs encore plus puissants de la CYP3A4, comme le kétoconazole et l'itraconazole, auront des effets encore plus importants. Le sildénafil n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du saquinavir *(voir* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

L'administration d'une seule dose de 100 mg de sildénafil en association avec du ritonavir – un inhibiteur de la protéase du VIH qui est aussi un inhibiteur puissant du cytochrome P450 – à l'état d'équilibre (500 mg, 2 f.p.j.) a entraîné une augmentation de 300 % de la C_{max} du sildénafil (multiplication de la C_{max} par un facteur de 4) et de 1000 % de son ASC (multiplication de l'ASC par un facteur de 11). Après 24 heures, la concentration plasmatique du sildénafil se situait aux alentours de 200 ng/mL, alors qu'elle se chiffre à 5 ng/mL lorsque le sildénafil est administré seul. Ces données corroborent les effets marqués du ritonavir sur de nombreux

substrats du cytochrome P450. Le sildénafil n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du ritonavir *(voir* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Inducteurs de la CYP3A4
On peut s'attendre à observer une diminution de la concentration plasmatique du sildénafil si on l'administre en association avec des inducteurs de la CYP3A4, comme la rifampine.

Substrats de la CYP2C9
On n'a observé aucune interaction importante lorsque le tolbutamide (dose unique de 250 mg) ou la warfarine (dose unique de 40 mg), qui sont tous les deux métabolisés par la CYP2C9, ont été administrés en concomitance avec 50 mg de sildénafil.

Antiacides
Chez des volontaires sains de sexe masculin, l'administration concomitante de doses uniques d'antiacide (hydroxyde de magnésium et d'aluminium) et de sildénafil n'a pas influé sur l'ASC, la C_{max}, la constante de la vitesse d'élimination ou la demi-vie subséquente du sildénafil. Le T_{max} a été réduit de 0,42 heure.

Effets du sildénafil sur d'autres médicaments

Alphabloquants
Dans le cadre de trois études portant sur des interactions médicamenteuses spécifiques, la doxazosine (4 ou 8 mg), un alphabloquant, a été administrée en concomitance avec le sildénafil (25, 50 ou 100 mg) à des patients atteints d'hyperplasie bénigne de la prostate dont l'état avait été stabilisé par la doxazosine. On a observé chez ces patients une réduction additionnelle moyenne de la tension artérielle en décubitus de 7/7, 9/5 et 8/4 mmHg ainsi qu'une réduction additionnelle moyenne de la tension artérielle en position debout de 6/6, 11/4 et 4/5 mmHg après l'administration de 25, 50 ou 100 mg de sildénafil, respectivement. Lorsque le sildénafil et la doxazosine ont été administrés de façon concomitante, on a signalé de rares cas d'hypotension orthostatique symptomatique. Les symptômes rapportés incluaient des étourdissements et une sensation d'ébriété, mais pas de syncope. Chez certains patients susceptibles, traités par un alphabloquant, l'administration de sildénafil pourrait causer une hypotension symptomatique *(voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Certains alphabloquants ou antidépresseurs, comme le précise leur monographie, ont été associés à des cas de priapisme ou d'érections prolongées et douloureuses.

Temps de saignement
Sildénafil (50 mg) n'a pas potentialisé l'allongement du temps de saignement, mesuré par la méthode SimPlate standard, causé par l'acide acétylsalicylique (150 mg).

Administration en association avec d'autres médicaments

Antihypertenseurs
L'administration concomitante du sildénafil (100 mg) et d'amlodipine, à une dose de 5 mg ou de 10 mg, à des patients hypertendus a entraîné une réduction supplémentaire moyenne de 8 mmHg de la tension systolique et de 7 mmHg de la tension diastolique, en décubitus *(voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Parmi les participants aux essais déterminants sur sildénafil (citrate de sildénafil) figuraient des patients traités par plusieurs antihypertenseurs. L'analyse de la base de données de pharmacovigilance a été réalisée après la compilation des données recueillies concernant les classes d'antihypertenseurs suivantes: diurétiques, bêtabloquants, inhibiteurs de l'ECA, antagonistes de l'angiotensine II, produits médicinaux antihypertenseurs (à effet vasodilatateur ou à action centrale), antiadrénergiques, bloqueurs des canaux calciques et alphabloquants. Les résultats de l'analyse n'ont montré aucune différence entre les sujets qui prenaient un antihypertenseur et ceux qui n'en prenaient pas, quant à la fréquence des effets indésirables.

Une étude comparative d'envergure a été menée auprès d'hommes atteints de dysfonction érectile et d'hypertension artérielle qui prenaient divers antihypertenseurs en association (diurétiques, bêtabloquants, inhibiteurs de l'ECA, bloqueurs des canaux calciques). La fréquence de tous les effets indésirables, y compris ceux pouvant être associés à de l'hypotension, a été comparable à celle observée chez d'autres types de patients. De plus, on n'a pas observé une fréquence plus élevée d'effets indésirables dans les sous-groupes de patients prenant deux antihypertenseurs et trois antihypertenseurs ou plus. Rien n'indique que le traitement par le sildénafil présente plus de risques chez ce type de patients *(voir* **PHARMACOLOGIE**).

Bosentan

L'administration concomitante de sildénafil à l'état d'équilibre (80 mg, 3 f.p.j.) et de bosentan (125 mg, 2 f.p.j.) a entraîné une hausse de 49,8 % de l'ASC du bosentan et une hausse de 42 % de la C_{max} de ce médicament (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Interactions médicament-aliment

Comme le jus de pamplemousse inhibe légèrement la CYP3A4 au niveau de la paroi intestinale, il peut faire augmenter légèrement la concentration plasmatique du sildénafil.

Sildénafil (citrate de sildénafil) peut être pris avec ou sans aliments. Cependant, lorsque sildénafil est pris avec un repas à teneur élevée en matières grasses, l'absorption du médicament est ralentie, ce qui se traduit par un allongement moyen de 60 minutes du T_{max} et une réduction moyenne de 29 % de la C_{max}. On observe alors une diminution de l'ASC de 11 %. Concrètement, cela signifie que le patient devra attendre plus longtemps avant que le médicament n'exerce son effet s'il est pris avec un repas à teneur élevée en matières grasses *(voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les facteurs suivants sont associés à une augmentation de la concentration plasmatique (ASC) du sildénafil :

- âge – 65 ans ou plus (40 %);
- atteinte hépatique – p. ex., cirrhose (84 %);
- atteinte rénale grave – p. ex., Cl_{cr} < 30 mL/min (100 %);
- administration concomitante d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 – p. ex., érythromycine : 182 %; saquinavir : 210 %; ritonavir : 1000 %. On peut également s'attendre à ce que l'administration d'inhibiteurs encore plus puissants de

l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450, comme le kétoconazole ou l'itraconazole, se traduise par une augmentation de la concentration plasmatique du sildénafil.

(voir **Posologie recommandée et réglage posologique, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** *et* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Il a été prouvé que le Sildénafil (citrate de sildénafil) potentialise les effets hypotenseurs des dérivés nitrés chez les volontaires sains et les patients. Il est donc contre-indiqué chez les patients qui prennent des dérivés nitrés ou qui emploient des médicaments à courte durée d'action contenant des dérivés nitrés, car il existe un risque d'hypotension pouvant être mortelle. La prise de dérivés nitrés sous quelque forme que ce soit (p. ex., par voie orale, sublinguale, transdermique ou par inhalation), en traitement continu ou au besoin, est absolument contre-indiquée *(voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** *et* **CONTRE-INDICATIONS**).

Posologie recommandée et réglage posologique

Chez la plupart des patients, la dose recommandée de **M-SILDENAFIL** est de 50 mg, à prendre au besoin. La dose maximale recommandée est de 100 mg. La dose peut être réduite à 25 mg, s'il y a lieu.

Comme une hausse de la concentration plasmatique du sildénafil peut s'associer à une augmentation non seulement de son efficacité, mais également de la fréquence de ses effets indésirables, il y aurait lieu de prescrire une dose de départ de 25 mg chez les patients âgés de 65 ans ou plus, ceux qui prennent un inhibiteur de la CYP3A4 ou du ritonavir en concomitance, ou encore qui ont une insuffisance rénale grave ou une insuffisance hépatique *(voir* **Posologie recommandée et réglage posologique** [ci-dessus], **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** *et* **PRÉCAUTIONS**).

L'emploi concomitant de sildénafil et de ritonavir, un inhibiteur puissant de la CYP3A4, entraîne une augmentation de 1000 % de l'ASC du sildénafil (c'est-à-dire que celle-ci est multipliée par un facteur de 11). Étant donné l'importance de cette interaction, on recommande aux patients qui prennent du ritonavir de ne pas prendre plus de 25 mg de sildénafil par période de 48 heures *(voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Administration

À prendre au besoin, environ de 30 à 60 minutes avant les relations sexuelles. Cela dit, **M-SILDENAFIL** peut être pris de 0,5 à 4 heures avant les relations sexuelles. La fréquence d'administration maximale recommandée est de 1 fois par jour.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Au cours d'essais portant sur des volontaires sains qui ont reçu des doses uniques de sildénafil pouvant atteindre 800 mg, on a observé les mêmes effets indésirables que lors de l'administration de doses plus faibles, mais leur fréquence était plus élevée et ils étaient plus prononcés. En cas de surdosage, on doit appliquer au besoin des mesures générales visant à maintenir les fonctions vitales du patient. On ne s'attend pas à ce que la dialyse rénale soit de quelque utilité pour accélérer l'élimination du médicament, étant donné que le sildénafil se fixe

aux protéines plasmatiques dans une forte proportion et qu'il n'est pas éliminé dans les urines.

Traitement du priapisme
On doit conseiller aux patients de signaler toute érection qui persiste plus de 4 heures à un médecin. Il faut traiter le priapisme (érection prolongée) conformément aux pratiques médicales en vigueur. Les médecins peuvent avoir recours à un des protocoles de détumescence présentés ci-dessous.

Protocoles de détumescence
1) Prélever 40 à 60 mL de sang du corps caverneux gauche ou droit à l'aide d'un dispositif pour prélèvements sanguins (manchon et tube Vacutainer^{MD}). La détumescence se produit fréquemment pendant l'aspiration. Si l'érection persiste, appliquer de la glace pendant 20 minutes.

Si la première méthode échoue, essayer la deuxième :

2) Faire étendre le patient sur le dos. Dissoudre 10 mg de phényléphrine dans 20 mL d'eau distillée pour préparation injectable (pour obtenir une solution à 0,05 % de phényléphrine). À l'aide d'une seringue à insuline, injecter de 0,1 à 0,2 mL de la solution (soit de 50 à 100 µg de phényléphrine) dans un des corps caverneux toutes les 2 à 5 minutes, jusqu'à ce qu'il y ait détumescence. Certains patients peuvent éprouver une bradycardie et une hypertension transitoires lorsqu'ils reçoivent une injection de phényléphrine. Il faut donc vérifier la tension artérielle et le pouls du patient toutes les 10 minutes. Les diabétiques et les personnes atteintes d'une arythmie cardiaque font partie des patients à risque. Lire les renseignements thérapeutiques concernant la phényléphrine avant de l'utiliser. **Ne pas administrer de phényléphrine aux patients qui reçoivent des inhibiteurs de la MAO.** La majorité des patients répondent à l'injection de phényléphrine lorsqu'elle est administrée dans les 12 heures qui suivent l'érection.

Si la deuxième méthode échoue, essayer la suivante :

3) Si les mesures ci-dessus ne produisent pas la détumescence, il faut rapidement consulter un urologue, surtout si l'érection dure depuis de nombreuses heures. Si le priapisme n'est pas traité sans délai, il peut entraîner des lésions du tissu pénien et une impuissance permanente.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action
Sildénafil (citrate de sildénafil) est un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5) spécifique du GMPc. Il est administré pour le traitement de la dysfonction érectile chez l'homme.

Le processus physiologique de l'érection pénienne fait appel à la libération de monoxyde d'azote (NO) dans les corps caverneux en réponse à une stimulation sexuelle. Le monoxyde d'azote a pour effet d'activer une enzyme, la guanylate cyclase, ce qui se traduit par une augmentation de la concentration de guanosine monophosphate cyclique (GMPc), substance qui provoque le relâchement des muscles lisses des corps caverneux et l'afflux de sang dans le

pénis.

Le sildénafil n'a aucun effet myorelaxant direct sur le tissu isolé du corps caverneux humain. Il amplifie plutôt l'effet du NO en inhibant la PDE5, l'enzyme responsable de la biodégradation du GMPc dans les corps caverneux. Lors de la libération locale de NO à la suite d'une stimulation sexuelle, l'inhibition de la PDE5 par le sildénafil produit une augmentation de la concentration de GMPc dans les corps caverneux, d'où le relâchement des muscles lisses qu'ils renferment et l'afflux de sang dans le pénis. Le sildénafil administré aux doses recommandées n'a aucun effet en l'absence de stimulation sexuelle.

Des études *in vitro* ont permis de constater que le sildénafil a une affinité de 10 à 10 000 fois plus grande pour la PDE5 que pour les autres phosphodiestérases (notamment la PDE1, la PDE2, la PDE3, la PDE4 et la PDE6) et qu'il agit au moins 700 fois plus sur la PDE5 que sur les PDE7 à 11. Plus précisément, l'affinité du sildénafil pour la PDE5 est plus de 4000 fois supérieure à son affinité pour la PDE3, la phosphodiestérase spécifique de l'AMPc qui participe à la régulation de la contractilité cardiaque. Par ailleurs, l'effet du sildénafil est environ 10 fois plus puissant sur la PDE5 que sur la PDE6, une isoenzyme que l'on trouve dans la rétine. Cette faible affinité pour la PDE6 pourrait expliquer les anomalies de la discrimination des couleurs observées lors de l'administration de doses élevées de sildénafil ou en présence de concentrations plasmatiques élevées du médicament *(voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** *et* **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

La PDE5 est également présente en faible concentration dans les plaquettes, les muscles lisses des vaisseaux et des viscères ainsi que dans les muscles squelettiques. L'inhibition de la PDE5 par le sildénafil dans ces tissus expliquerait l'augmentation de l'activité inhibitrice du monoxyde d'azote sur l'agrégation plaquettaire observée *in vitro*, l'inhibition de la formation des thrombus plaquettaires *in vivo* et la vasodilatation périphérique *in vivo (voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Pharmacodynamique

Effets du sildénafil sur la tension artérielle (TA) :
L'administration de doses uniques (100 mg) de sildénafil par voie orale à des volontaires sains a produit une diminution de la tension artérielle en décubitus (diminution maximale moyenne de 8,3/5,3 mmHg). La diminution de la TA était le plus marquée environ 1 à 2 heures après l'administration du médicament, mais n'était pas proportionnelle à la dose ni à la concentration plasmatique. On a toutefois observé une réduction plus importante chez les patients qui prenaient des dérivés nitrés en concomitance *(voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

Effets du sildénafil sur les paramètres de la fonction cardiaque :
L'administration par voie orale de doses uniques de sildénafil pouvant atteindre 100 mg n'a eu aucun effet d'importance clinique sur l'ECG de volontaires sains.

Effets du sildénafil sur la réponse érectile :
Sildénafil a fait l'objet d'essais cliniques de méthodologies diverses. Dans les essais à dose fixe, 62 %, 74 % et 82 % des patients qui ont pris du sildénafil à 25 mg, à 50 mg et à 100 mg, respectivement, ont signalé une amélioration de leurs érections, comparativement à 25 % des patients des groupes placebo *($p < 0,0001$, voir* **ESSAIS CLINIQUES**).

Lors de huit essais comparatifs avec placebo, menés à double insu avec permutation, et faisant appel à l'appareil RigiScan® (un dispositif permettant de mesurer objectivement la rigidité du

pénis et la durée de l'érection), la prise de sildénafil s'est traduite par une amélioration marquée des érections pendant la stimulation sexuelle comparativement à la prise du placebo. Certains participants à ces essais présentaient une dysfonction d'origine organique établie (lésions de la moelle épinière, diabète, etc.), d'autres non. Dans la plupart de ces essais, on a évalué l'efficacité du sildénafil environ 60 minutes après la prise du produit.

Dans ces huit essais, lorsqu'on a soumis les participants à une stimulation sexuelle de type visuel (SSV), les résultats ont invariablement montré que, comparativement à l'administration d'un placebo, l'administration de doses de sildénafil pouvant atteindre 100 mg entraînait un allongement statistiquement significatif de la durée des érections ayant un degré de rigidité de 60 % (rigidité communément considérée comme suffisante pour des relations sexuelles avec pénétration). Chez les patients qui ont répondu au médicament, le délai médian entre l'administration orale d'une dose de 50 mg de sildénafil et le début de l'érection (rigidité de 60 %) en réponse à la SSV a été de 25 minutes. La durée moyenne des érections dont la rigidité atteignait 60 % à la base du pénis, chez les hommes qui ont reçu un placebo, 25 mg et 50 mg de sildénafil, en association avec une exposition de 2 heures à une SSV, a été de 3 minutes, de 24 minutes et de 32 minutes, respectivement.

Sildénafil augmente la capacité des couples à avoir des relations sexuelles *(voir* **ESSAIS CLINIQUES**).

Pharmacocinétique

Absorption : Le sildénafil est rapidement absorbé. La concentration plasmatique maximale est atteinte de 30 à 120 minutes (médiane : 60 minutes) après l'administration par voie orale chez les sujets à jeun. La biodisponibilité absolue moyenne est de 41 % (plage de 25 % à 63 %). Les paramètres pharmacocinétiques du sildénafil**,** administré par voie orale, sont proportionnels à la dose lorsque cette dernière se situe à l'intérieur de l'éventail posologique recommandé (soit de 25 mg à 100 mg).

À une concentration de 3,5 nM, *in vitro*, le sildénafil inhibe de 50 % la PDE5 humaine. Chez l'homme, le sildénafil libre atteint une concentration plasmatique maximale moyenne d'environ 18 ng/mL, ou 38 nM, après l'administration d'une dose orale de 100 mg.

La prise de sildénafil au moment d'un repas à teneur élevée en matières grasses a entraîné un ralentissement marqué de la vitesse d'absorption du médicament, qui s'est traduit par un allongement moyen de 60 minutes du T_{max} et une réduction moyenne de 29 % de la C_{max}. Concrètement, cela signifie que si le patient prend son médicament avec un repas à teneur élevée en matières grasses, l'effet se fera attendre plus longtemps. Par ailleurs, même si la quantité de médicament absorbé était moindre (diminution de l'ASC de 11 %), et que cette baisse était statistiquement significative, elle n'était pas d'importance clinique. La biodisponibilité relative du produit pris avec un repas plutôt qu'à jeun était de 89 % (IC à 90 %; 84 à 94 %) *(voir* **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Distribution : Le volume moyen de distribution du sildénafil à l'état d'équilibre ($V_{éq}$) est de 105 litres, ce qui indique que le produit est distribué dans les tissus. Le sildénafil et son principal métabolite N-déméthylé présent dans la circulation se fixent tous les deux aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 96 %. Ce paramètre est indépendant de la concentration totale du médicament.

La mesure de la quantité de sildénafil présente dans le sperme de volontaires sains a révélé que moins de 0,001 % de la dose ingérée peut apparaître dans le sperme des patients 90 minutes

après la prise du médicament.

Biotransformation : Le sildénafil est principalement éliminé de l'organisme par deux isoenzymes microsomiques du foie, la CYP3A4 (voie métabolique principale) et la CYP2C9 (voie métabolique secondaire). Le principal métabolite présent dans la circulation est formé par la N-déméthylation de la partie N-méthylpiperazine. L'affinité de ce métabolite pour les PDE est semblable à celle du sildénafil, et la puissance de son action inhibitrice sur la PDE5, *in vitro*, est équivalente à environ 50 % de celle de la molécule-mère. Sa concentration plasmatique correspond à environ 40 % de celle du sildénafil. Le dérivé N-déméthylé est également métabolisé, et sa demi-vie terminale est d'environ 4 heures.

Excrétion : La clairance totale du sildénafil est de 41 L/h, et sa demi-vie terminale est de 3 à 5 heures. Le sildénafil, administré par voie orale ou intraveineuse, est excrété sous la forme de métabolites, principalement dans les fèces (environ 80 % de la dose administrée) et, dans une moindre mesure, dans les urines (environ 13 % de la dose administrée).

Populations particulières et états pathologiques

Patients âgés : Chez les volontaires sains âgés (65 ans et plus), on a observé une diminution de la clairance du sildénafil, laquelle s'est soldée par des concentrations plasmatiques de sildénafil et du métabolite actif N-déméthylé environ 90 % supérieures à celles obtenues chez des volontaires sains plus jeunes (18 à 45 ans). En raison de différences liées à l'âge dans le taux de fixation aux protéines plasmatiques, l'augmentation correspondante de la concentration plasmatique de la molécule libre était plus élevée d'environ 40 %.

Atteinte hépatique : Chez des volontaires atteints de cirrhose (classes A et B de Child et Pugh), la clairance du sildénafil était plus faible que chez des volontaires appariés pour l'âge ne présentant aucune hépatopathie, ce qui s'est traduit par une augmentation de l'ASC (de 85 %) et de la C_{max} (de 47 %). La pharmacocinétique du sildénafil n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).
Étant donné que la clairance du sildénafil est réduite chez les personnes âgées (65 ans et plus) et chez les patients dont la fonction rénale ou hépatique est altérée, il est préférable d'amorcer le traitement à une dose de 25 mg. On peut ensuite faire passer celle-ci à 50 mg ou à 100 mg selon l'efficacité et la tolérance du médicament *(voir* **PRÉCAUTIONS** *et* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Atteinte rénale : Chez des volontaires présentant une atteinte rénale légère (Cl_{cr} = 50 à 80 mL/min) ou modérée (Cl_{cr} = 30 à 49 mL/min), on n'a pas observé de différence par rapport à des volontaires sains quant à la pharmacocinétique du sildénafil après l'administration d'une seule dose (50 mg) par voie orale. Par contre, chez des volontaires présentant une atteinte rénale grave (Cl_{cr} < 30 mL/min), la clairance du sildénafil s'est avérée plus faible que chez des volontaires appariés pour l'âge ne présentant aucune néphropathie, ce qui s'est traduit par une augmentation de l'ASC (de 100 %) et de la C_{max} (de 88 %).
En outre, les valeurs de l'ASC et de la C_{max} pour le métabolite N-déméthylé étaient nettement plus élevées, soit de 200 % et de 79 %, respectivement, chez les sujets accusant une atteinte rénale grave, comparativement aux sujets dont la fonction rénale était normale.

STABILITÉ ET CONSERVATION
Conserver à une température ambiante stable, entre 15 et 30 °C.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION
Sans objet

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés M-Sildenafil – Chaque comprimé à 25 mg renfermant une quantité de citrate de sildénafil équivalente à 25 mg de sildénafil et présenté sous forme de comprimé pelliculé bleu, en forme de diamant biconvexe, porte la gravure « SIL » sur une face et « 25 » sur l'autre face.

Comprimés M-Sildenafil - Chaque comprimé à 50 mg renfermant une quantité de citrate de sildénafil équivalente à 50 mg de sildénafil et présenté sous forme de comprimé pelliculé bleu, en forme de diamant biconvexe, porte la gravure « SIL » sur une face et « 50 » sur l'autre face.

Comprimés M-Sildenafil - Chaque comprimé à 100 mg renfermant une quantité de citrate de sildénafil équivalente à 100 mg de sildénafil et présenté sous forme de comprimé pelliculé bleu, en forme de diamant biconvexe, porte la gravure « SIL » sur une face et « 100 » sur l'autre face.

- Les 3 forces sont offertes en plaquettes alvéolées de 4 et 8 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

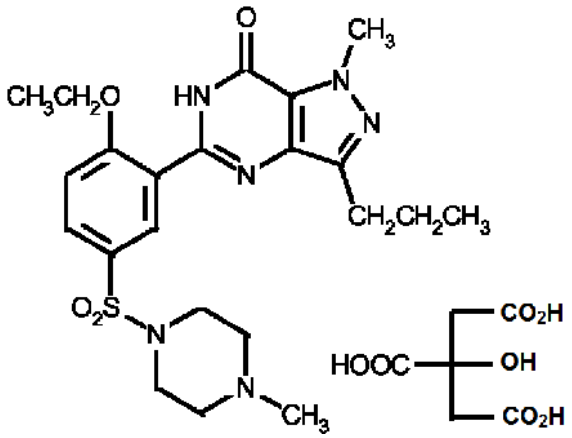
Dénomination commune : citrate de sildénafil

Dénomination chimique :

2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate de 1-{[4-éthoxy-3-(1-méthyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl)phényl] sulfonyl} -4-méthylpiperazine

Formule et masse moléculaires : $C_{22}H_{30}N_6O_4S \cdot C_6H_8O_7$; 666.7

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :	Le citrate de sildénafil est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé.	
pKa :	protonation d'un amine tertiaire	6,53
	déprotonation du groupement pyrimidirone	9.17
Coefficient de partage :	octanol/eau	2,7
Solubilité (23 °C) :	eau	3,5 mg/mL
	HCl 1M	5,8 mg/mL
	NaOH 1M	42,3 mg/mL

ESSAIS CLINIQUES

Étude de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative, à dose unique, à répartition aléatoire et croisée sur **M-SILDENAFIL** (comprimés de 100 mg de citrate de sildénafil) et Viagra® de Pfizer Canada Inc. a été menée auprès de 36 hommes volontaires en bonne santé et à jeun :

Sildénafil
(Dose : 1 x 100 mg sous forme de citrate de sildénafil)
À partir de données mesurées

Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (% CV)

Paramètre	Test *	Référence †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC_T (ng•h/mL)	2714.23 2918.61 (35.03%)	2696.76 2881.80 (35.12%)	100.65	93.51-108.33
ASC_I (ng•h/mL)	2813.15 3018.46 (34.61%)	2795.17 2975.06 (34.14%)	100.64	93.94-107.82
C_{max} (ng/mL)	804.19 852.03 (36.09%)	778.63 813.53 (29.79%)	103.28	92.85-114.89
T_{max} (h)§	1.00 (0.50-2.67)	0.92 (0.50-3.00)	-	-
$t_{1/2}$ (h)€	4.305 (30.36%)	4.512 (23.12%)	-	-

* Comprimés de M-Sildenafil par Mantra Pharma Inc.
† Comprimés de Viagra fabriqué par Pfizer Canada Inc., acheté au Canada.
§ Exprimé uniquement en tant que médian (marge)
€ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (% CV).

ÉTUDES D'EFFICACITÉ

Données démographiques et modalités d'étude

On a évalué sildénafil (citrate de sildénafil) aux doses de 25 mg, de 50 mg et de 100 mg au cours de 21 essais cliniques comparatifs avec placebo, menés en double insu et avec répartition aléatoire, d'une durée pouvant atteindre 6 mois. Plus de 3000 sujets, âgés de 19 à 87 ans et présentant des dysfonctions érectiles de causes diverses (organiques, psychologiques, mixtes) depuis 5 ans en moyenne, ont participé à ces essais.

Certains sujets présentaient également un ou plusieurs des troubles suivants : angine de poitrine, hyperplasie bénigne de la prostate, dépression, diabète de type 1 ou 2, hypertension, antécédents d'infarctus du myocarde, de prostatectomie radicale, de lésions de la moelle épinière, de prostatectomie transurétrale ou de résection transurétrale de la prostate (RTUP), et maladie vasculaire.

Sildénafil s'est avéré efficace dans ces 21 essais, quelles qu'aient été la cause ou la gravité de la dysfonction érectile au départ et l'âge des sujets, et son efficacité s'est maintenue avec le temps (1 an). Sildénafil s'est avéré efficace chez divers types de patients atteints de dysfonction érectile, y compris ceux qui présentaient une coronaropathie (antécédents d'infarctus du myocarde, angine de poitrine), une hypertension, d'autres cardiopathies (arythmies, insuffisance cardiaque), une maladie vasculaire périphérique, un diabète ou une dépression, ou qui avaient subi un pontage aorto-coronarien, une prostatectomie radicale ou une RTUP, ainsi que chez les patients qui prenaient des antidépresseurs, des antihypertenseurs, des antipsychotiques ou des diurétiques.

Résultats d'étude
Sildénafil a fait l'objet d'essais cliniques de méthodologies diverses. Dans les essais à dose fixe, 62 %, 74 % et 82 % des patients qui ont pris sildénafil à 25 mg, à 50 mg et à 100 mg, respectivement, ont signalé une amélioration de leurs érections, comparativement à 25 % des patients des groupes placebo (**Figure 1**).

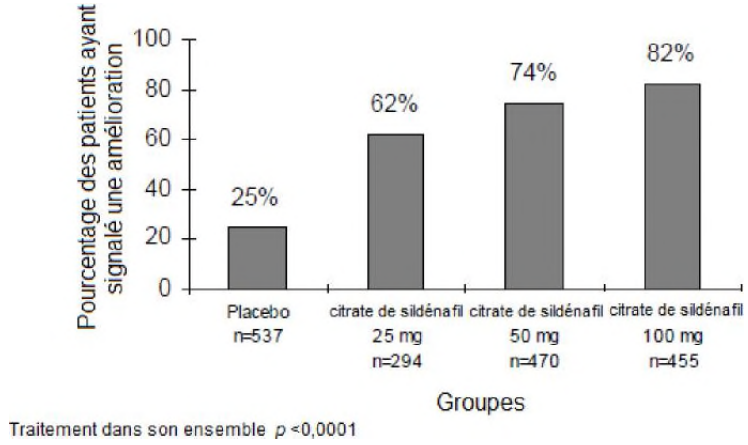


Figure 1 – Pourcentage des patients ayant signalé une amélioration de leurs érections

Au cours des essais cliniques, les principaux paramètres de l'efficacité étaient la capacité d'obtenir et de maintenir une érection suffisante pour permettre des relations sexuelles, mesurée d'après les réponses des sujets à l'IIEF *(International Index of Erectile Function),* un questionnaire visant à évaluer la fonction sexuelle. Les résultats des partenaires au questionnaire ont corroboré les données recueillies auprès des sujets; les analyses ont montré une nette amélioration de la capacité d'obtenir et de maintenir une érection associée au traitement.

Les patients devaient répondre aux questions de l'IIEF par une cote de 0 à 5, où 0 correspondait à « je n'ai pas essayé d'avoir de rapports sexuels », 1, à «presque jamais ou jamais» et 5, à «presque tout le temps ou tout le temps». Pendant la validation du questionnaire, les cotes des principaux paramètres de l'efficacité parmi les hommes qui ne présentaient pas de dysfonction érectile étaient de 4,38 et de 4,34, respectivement. Au bout de 12 semaines de traitement, les patients qui prenaient sildénafil ont signalé les changements qui suivent, et qui sont significatifs sur le plan statistique, par rapport aux valeurs de départ (**Figure 2**).

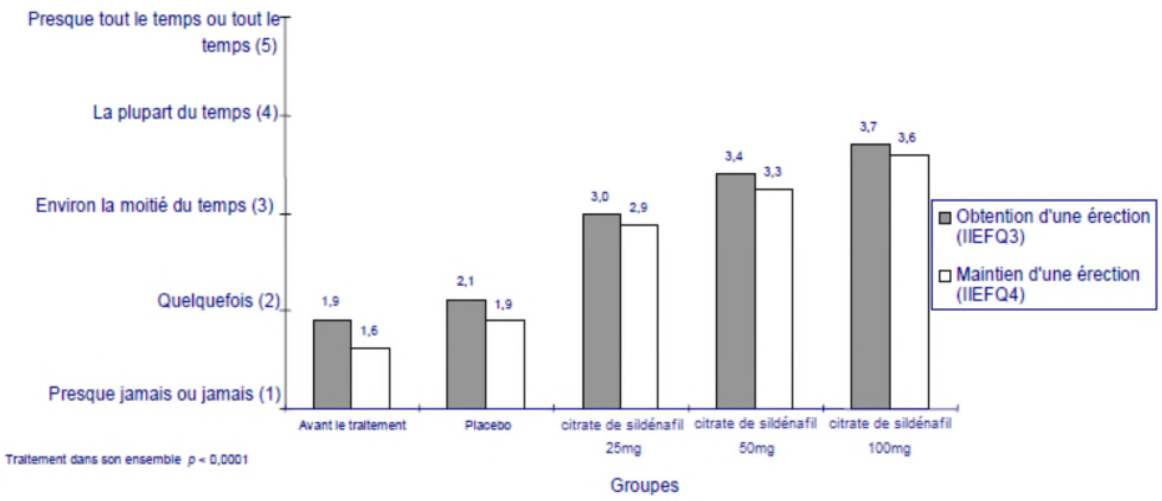
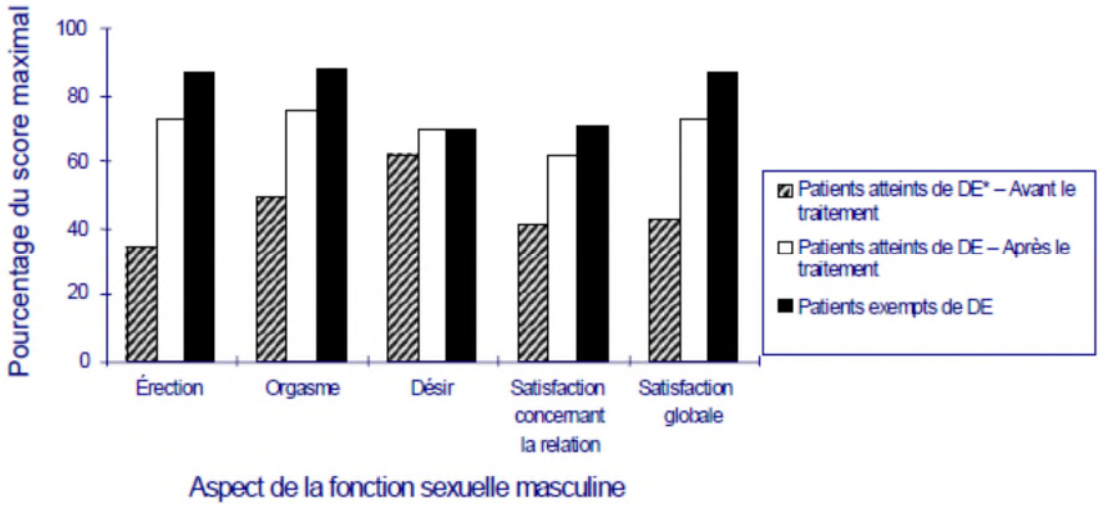


Figure 2 – Effet du **SILDENAFIL** sur la capacité d'obtenir et de maintenir une érection suffisante pour les relations sexuelles

Chez les hommes dont la dysfonction érectile n'est pas traitée, les scores au questionnaire IIEF sont plus faibles que ceux des hommes exempts de dysfonction érectile, sous tous les aspects de la fonction sexuelle (érection, orgasme, désir, satisfaction globale, satisfaction concernant la relation) (**Figure 3,** colonne 1). Chez ces hommes, sildénafil ramène les scores concernant chacun de ces aspects (**Figure 3,** colonne 2) à des valeurs qui se rapprochent de celles des hommes appariés pour l'âge, mais ne présentant pas de dysfonction érectile (**Figure 3,** colonne 3).



*DE : dysfonction érectile

Figure 3 – Effet du **SILDENAFIL** sur les aspects de la fonction sexuelle masculine

Sildénafil augmente la capacité des couples à avoir des relations sexuelles. Ces dernières ont été possibles dans 64 %, 67 % et 72 % des cas, chez les patients qui ont pris des doses de 25, de 50 et de 100 mg, respectivement, et dans 23 % des cas dans le groupe placebo. Chez les patients qui ont répondu au moins une fois au traitement par sildénafil**,** les relations sexuelles ont réussi dans 81 % des cas.

L'efficacité du sildénafil s'est maintenue avec le temps. Dans un essai de longue durée (12 mois), mené sans insu, 88 % des patients (256 sur 292) ont signalé que sildénafil avait amélioré leurs érections. De plus, 87 % des patients ont poursuivi l'essai pendant un an, soit jusqu'à la fin. Lorsque ces patients ont été suivis pendant une année supplémentaire (temps d'exposition total : 24 mois), le sildénafil administré par voie orale s'est révélé un traitement efficace et bien toléré de la dysfonction érectile d'origine organique, psychologique ou mixte.

Dans un essai clinique comparatif faisant appel à la posologie recommandée, 74 % des patients prenaient une dose de 100 mg après 12 semaines de traitement, alors que 23 % prenaient une dose de 50 mg et 3 %, une dose de 25 mg.

Autres types de patients
Dans tous les essais pris dans leur ensemble, sildénafil a amélioré les érections chez 59 % des patients diabétiques et 43 % des patients ayant subi une prostatectomie radicale (contre 16 % et 15 %, respectivement, des patients de même type dans les groupes placebo). Cette évaluation a été réalisée à l'aide du questionnaire GAQ (Global Assessment Questionnaire).

Lors d'un essai mené auprès d'hommes ayant subi des lésions de la moelle épinière, la capacité d'avoir des relations sexuelles a été améliorée chez 80 % des sujets qui ont pris sildénafil**,** contre 10 % de ceux qui ont pris un placebo.

À la suite de deux études à dose fixe et de deux études à dose variable, l'analyse des réponses d'un sous-groupe de patients présentant un trouble d'origine psychogène à une question sur l'amélioration globale des érections a révélé que 84 % des participants qui prenaient sildénafil avaient signalé une amélioration de leurs érections comparativement à 26 % des patients qui recevaient un placebo.

Les résultats de ces essais confirment que le sildénafil améliore la réponse érectile à la stimulation sexuelle chez les hommes qui présentent une dysfonction érectile d'origine psychogène ou de causes organiques très diverses, y compris chez les patients diabétiques et ceux qui ont subi des lésions de la moelle épinière.

Administration en association avec d'autres médicaments

Antihypertenseurs
Une vaste étude multicentrique comparative avec placebo, menée à double insu après répartition aléatoire, avec doses variables (sildénafil jusqu'à 100 mg) et groupes parallèles, a été effectuée chez des hommes atteints de dysfonction érectile et d'hypertension artérielle (n = 568) et prenant deux antihypertenseurs ou plus (diurétiques, bêtabloquants, inhibiteurs de l'ECA ou bloqueurs des canaux calciques pour la plupart). Cinquante-huit pour cent des patients prenaient deux antihypertenseurs, et 42 % en prenaient trois ou plus, appartenant à des classes similaires de médicaments pour contrôler la tension artérielle. Les érections se sont améliorées chez 71 % des sujets dans le groupe sildénafil**,** comparativement à 18 % dans le groupe placebo; des relations sexuelles ont eu lieu dans 62 % des cas dans le groupe sildénafil**,** contre 26 % des cas dans le

groupe placebo. La fréquence de tous les effets indésirables, y compris ceux pouvant être associés à de l'hypotension, a été comparable à celle observée chez d'autres types de patients. De plus, on n'a pas observé une fréquence plus élevée d'effets indésirables dans les sous-groupes de patients prenant deux antihypertenseurs et trois antihypertenseurs ou plus. Rien n'indique que le traitement par le sildénafil présente plus de risques chez ce type de patients *(voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Chez l'humain

Études pharmacodynamiques
L'administration de doses orales de sildénafil de 50 mg, de 100 mg et de 200 mg a entraîné une diminution statistiquement significative des tensions artérielles systolique et diastolique en décubitus (diminution maximale moyenne d'environ 8 mmHg et 5 mmHg, respectivement) comparativement au groupe placebo, sans avoir d'effet sur le pouls. La chute maximale moyenne des tensions systolique et diastolique a coïncidé avec l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (environ 1 heure après l'administration). On a ensuite observé une tendance vers le retour des chiffres tensionnels à leurs valeurs de départ 4 heures après l'administration du médicament.

Chez des volontaires sains, l'administration orale (100 mg, 150 mg et 200 mg) ou intraveineuse (20 à 80 mg) de sildénafil n'a pas entraîné de changement d'importance clinique de l'index cardiaque (calculé à partir des mesures d'impédance du débit cardiaque) jusqu'à 12 heures après l'administration du médicament, comparativement au groupe placebo. Le sildénafil a un effet vasodilatateur à la fois sur les artères et les veines périphériques.

Une étude a été menée auprès de 14 patients souffrant de maladie coronarienne grave (au moins une artère coronaire sténosée à > 70 %) afin de déterminer les effets hémodynamiques d'une dose unique de 100 mg de sildénafil administrée par voie orale. On a observé une baisse de 7 % et de 6 %, respectivement, des tensions artérielles moyennes (systolique et diastolique) au repos par rapport aux tensions enregistrées avant l'administration du sildénafil, et une baisse de 9 % de la tension pulmonaire systolique moyenne. Le sildénafil n'a eu aucun effet sur le débit cardiaque et n'a pas altéré le flux sanguin dans les artères coronaires sténosées; il a amélioré (d'environ 13 %) la réserve coronaire induite par l'adénosine (tant dans les artères sténosées que dans les artères de référence).

Au cours d'un essai comparatif mené à double insu avec placebo, 144 patients atteints de dysfonction érectile et d'angine de poitrine chronique stable, ayant une capacité d'effort limitée, mais ne prenant pas de dérivés nitrés par voie orale en traitement continu, ont été répartis aléatoirement afin de recevoir une dose unique du sildénafil (citrate de sildénafil) à 100 mg ou un placebo, une heure avant une épreuve d'effort sur tapis roulant. Le principal paramètre d'évaluation était la durée de l'effort avant l'apparition de la douleur angineuse. La durée moyenne de l'effort (ajustée en fonction de la durée initiale) avant l'apparition de la douleur angineuse a été de 423,6 secondes dans le groupe sildénafil (N = 70) et de 403,7 secondes dans le groupe placebo. Ces résultats ont démontré que statistiquement sildénafil n'était pas inférieur au placebo quant à son effet sur le paramètre d'évaluation principal. Précisons que les résultats proviennent d'un essai clinique comparatif pour lequel les sujets ont été choisis en fonction de critères rigoureux et soumis à une étroite surveillance.

On ne sait pas combien de temps après la prise du sildénafil, il est possible d'administrer sans

danger un dérivé nitré au patient, si cela s'avère nécessaire. Selon les données recueillies sur la pharmacocinétique d'une dose orale unique de 100 mg administrée à des volontaires sains, la concentration plasmatique du sildénafil 24 heures après la prise du produit est d'environ 2 ng/mL (alors que la C_{max} est d'environ 440 ng/mL). Toutefois, lors des essais cliniques, chez les hommes âgés de plus de 65 ans, chez les patients présentant une atteinte hépatique (p. ex., cirrhose) ou une atteinte rénale grave (Cl_{cr} < 30 mL/min) et chez ceux qui prenaient en concomitance des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (p. ex. érythromycine), la concentration plasmatique du sildénafil, 24 heures après la prise du produit, était de 3 à 8 fois supérieure à celle obtenue chez les volontaires sains. Bien que la concentration plasmatique du sildénafil 24 heures après la prise du médicament soit beaucoup plus faible que sa concentration maximale, on ne sait pas encore si les dérivés nitrés peuvent être administrés sans danger à ce moment-là *(voir* **CONTRE-INDICATIONS**).

La prise de doses uniques de plus de 15 mg de sildénafil par voie orale a, dans la plupart des cas, potentialisé l'effet antiagrégant du nitroprussiate de sodium lors d'épreuves d'agrégation plaquettaire provoquée *ex vivo* par l'ADP. Le sildénafil n'a toutefois eu aucun effet sur les autres épreuves *ex vivo* (agrégation plaquettaire provoquée par l'ADP dans le sang complet et dans une suspension plasmatique riche en plaquettes, en l'absence de nitroprussiate). Le sildénafil n'a donc aucun effet direct sur la fonction plaquettaire *ex vivo,* mais il potentialise l'action de produits libérant du monoxyde d'azote (NO), comme le nitroprussiate. Ce phénomène vient également confirmer que l'intervention du NO est nécessaire pour que le sildénafil produise ses effets pharmacologiques. Chez des volontaires sains, les modestes effets observés sur la fonction plaquettaire *ex vivo* ne se sont pas traduits par des effets d'importance clinique sur le temps de saignement.

Effets du sildénafil sur la motilité des spermatozoïdes
La prise de sildénafil n'a eu aucun effet sur la motilité, la morphologie, le nombre, la densité et la vitalité des spermatozoïdes ni sur le volume ou la viscosité de l'éjaculat. La concentration de sildénafil dans l'éjaculat, 1,5 heure et 4 heures après l'administration du produit, équivalait à 18 % et à 17 %, respectivement, de sa concentration plasmatique mesurée aux mêmes moments, tandis que la concentration du métabolite du sildénafil équivalait à 5 % et à 15%, respectivement, de sa concentration plasmatique.

L'administration de doses uniques de 100 mg de sildénafil par voie orale à des volontaires sains n'a eu aucun effet sur la motilité ou la morphologie des spermatozoïdes.

Effets du sildénafil sur la vision
L'administration de doses uniques de 100 mg et de 200 mg a entraîné des modifications transitoires de la discrimination des couleurs (bleu et vert). Elles ont été mesurées à l'aide du test de Farnsworth-Munsell sur 100 teintes. Les résultats ont révélé que ces changements étaient proportionnels à la dose et que l'effet maximal se produisait à peu près au moment de l'atteinte de la concentration plasmatique maximale. Ces effets peuvent être associés à l'inhibition de la PDE6, une phosphodiestérase qui participe à la séquence des réactions nécessaires à la transduction du signal lumineux dans la rétine. L'évaluation de la fonction visuelle de patients ayant reçu jusqu'à deux fois la dose maximale recommandée a révélé que sildénafil n'a pas modifié les résultats des examens de la fonction visuelle, dont l'acuité visuelle, la sensibilité différentielle, l'électrorétinogramme (ERG) et la pression intra-oculaire. De même, on n'a observé aucune variation du diamètre de la pupille, ni de sa vitesse de contraction. Lors d'essais à dose variable d'une durée de 4 à 26 semaines, 3 % des patients qui ont pris du sildénafil ont signalé des troubles visuels : altérations légères et transitoires de la discrimination des couleurs (bleu et vert surtout), hypersensibilité à la lumière et vision brouillée *(voir* **MISES EN GARDE**

ET PRÉCAUTIONS).

Chez des volontaires sains âgés de 40 à 65 ans, l'administration par voie orale de doses uniques de sildénafil pouvant atteindre 200 mg n'a eu aucun effet d'importance clinique sur les paramètres suivants: l'acuité visuelle, la sensibilité différentielle, le diamètre de la pupille et la vitesse de contraction de celle-ci, l'étendue du champ visuel, le temps de récupération après un éblouissement, l'électrorétinogramme et la pression intra-oculaire. On a toutefois observé des changements modestes et transitoires de la discrimination des couleurs (évaluée par le test de Farnsworth-Munsell sur 100 teintes) après l'administration de doses de 100 mg ou de 200 mg, mais non après l'administration de doses de 50 mg. L'effet s'est manifesté une heure après la prise de 100 mg et jusqu'à 2 heures après la prise de 200 mg.

Lors d'une étude comparative avec placebo, menée avec permutation auprès de patients présentant une dégénérescence maculaire reliée à l'âge (n = 9) au stade précoce, le sildénafil (dose unique de 100 mg) a été bien toléré et n'a donné lieu à aucun changement notable sur le plan clinique, d'après les résultats obtenus aux examens de la vue (acuité visuelle, test d'Amsler, discrimination des couleurs, simulation de feux de circulation, champ visuel Humphrey et test de Baillart [récupération après un éblouissement]).

Études pharmacocinétiques
Administré par voie orale à des volontaires de sexe masculin sains et à jeun, le sildénafil a été rapidement absorbé. La concentration maximale (C_{max}) était atteinte de 0,5 à 2 heures après la prise chez la plupart des sujets. La C_{max} et l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps jusqu'à l'infini ont augmenté proportionnellement à la dose sur tout l'éventail posologique de 25 mg à 100 mg.

Le volume apparent de distribution du sildénafil à l'état d'équilibre ($V_{éq}$) est de 105 litres et sa clairance plasmatique moyenne (Cl), de 41 L/h. On a observé une corrélation significative entre ces deux paramètres ($V_{éq}$ et Cl) et le poids des patients. La biodisponibilité absolue du sildénafil administré par voie orale est de 41 % et sa demi-vie terminale est d'environ 4 heures (plage de 2 à 8 heures). Le sildénafil se fixe aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 96 %.

Biotransformation et élimination
Le principal métabolite circulant du sildénafil est formé par la N-déméthylation de la partie N-méthylpiperazine de la molécule de sildénafil. L'affinité de ce métabolite pour les PDE est semblable à celle du sildénafil, mais la puissance de son effet inhibiteur est moitié moindre. La biotransformation du sildénafil se produit dans les microsomes hépatiques grâce à deux isoenzymes du cytochrome P450 : la CYP3A4 (voie métabolique principale) et la CYP2C9 (voie métabolique secondaire).

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (érythromycine, saquinavir, ritonavir, kétoconazole, itraconazole) ou de cimétidine, un inhibiteur non spécifique des isoenzymes CYP, est associée à une augmentation de la concentration plasmatique du sildénafil *(voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** *et* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë chez la souris et le rat

Espèce	Voie	Dose mg/kg/jour	Nombre d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude sur l'administration d'une dose unique par voie orale à des souris et à des rats (90155 / 90156)					
Rat Sprague-Dawley Souris CD1	Orale (gavage)	Rat : 300 500 1000 Souris : 500 1000	5/sexe	1 journée	Chez les souris ayant reçu une dose de 1000 mg/kg, un mâle est mort au cours des 24 heures qui ont suivi l'administration. Chez le rat, la dose de 1000 mg/kg a provoqué la mort de 3 femelles et la dose de 500 mg/kg, de 1 femelle. La dose de 1000 mg/kg a donné lieu à des signes cliniques chez les 2 espèces considérées, lesquels sont généralement apparus au cours des 24 heures ayant suivi l'administration et ont persisté pendant moins de 24 à 48 heures. On a observé certains des signes suivants tant chez la souris que chez le rat : fermeture partielle des yeux, posture voûtée, tremblements, dépression, froideur (avec pâleur des oreilles et des pattes chez le rat) et prostration. Chez les rats, les femelles ont été plus touchées que les mâles. Une souris a présenté de la dyspnée et 4 rates, des larmoiements sanguinolents. Parmi les signes cliniques consécutifs à l'administration d'une dose de 500 mg/kg, on compte la fermeture partielle des yeux chez une souris et le manque de vivacité chez la rate qui est morte. On n'a relevé aucun signe clinique chez les rats traités par une dose de 300 mg/kg. Les doses administrées n'ont occasionné de variation du gain pondéral chez aucune des 2 espèces; en outre, aucune modification macroscopique liée au traitement n'a été observée lors de l'autopsie réalisée chez les animaux des 2 espèces. Selon ces études, la dose sans effet nocif observable (DSENO) se situe à 500 mg/kg chez la souris et à 300 mg/kg chez le rat.
Étude sur l'administration d'une dose unique par voie intraveineuse à des souris et à des rats (91045 / 91046)					
Rat Sprague-Dawley Souris CD1	i.v.	Rat : 10 Souris : 20	5/sexe	1 journée	Tous les animaux ont survécu au traitement et ont pris du poids au cours de la période d'étude, d'une durée de 14 jours. Aucun signe clinique n'a été observé pendant l'étude et aucune anomalie n'a été décelée à l'autopsie. Dans le cadre de la présente étude, la dose sans effet observable (DSEO) par suite d'une administration intraveineuse s'est établie à 20 mg/kg chez la souris et à 10 mg/kg chez le rat.

Toxicité à long terme chez la souris

Espèce	Voie	Dose mg/kg/jour	Nombre d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude préliminaire de 3 mois sur l'administration du produit par voie orale (gavage) à des souris (94049)					
CD1	Orale (gavage)	10 50 100 200	10/sexe	3 mois	L'exposition au sildénafil et à son métabolite, UK-103,320, a été comparable chez les mâles et les femelles, et pratiquement proportionnelle à la dose. Trois animaux sur 20 sont morts des suites du traitement dans chacun des groupes posologiques suivants : 50, 100 et 200 mg/kg. La mort a été causée par une dilatation gastro-intestinale marquée, laquelle a été associée à plusieurs signes cliniques, notamment de la dyspnée ou une tuméfaction abdominale. Cette dilatation a entraîné une inflammation gastro-intestinale, des altérations adipeuses, une nécrose hépatique focale et multifocale, une atrophie des tissus adipeux et une hémoconcentration. Au sein de ces groupes, quelques survivants présentaient une légère dilatation gastro-intestinale. Chez les mâles traités par des doses de 50, de 100 ou de 200 mg/kg, on a observé une diminution du gain pondéral. Cependant, le lien avec le traitement est discutable vu l'absence de relation dose-effet et l'obtention non soutenue de données significatives sur le plan statistique. On a noté une légère hausse du cholestérol plasmatique chez les femelles traitées par des doses de 50, de 100 ou de 200 mg/kg, et une légère baisse des triglycérides plasmatiques chez les mâles traités par des doses de 100 ou de 200 mg/kg. Nous estimons toutefois que ces altérations n'ont qu'une portée toxicologique négligeable. Au cours de la présente étude, la DSENO a été de 10 mg/kg, les doses plus élevées ayant provoqué la mort et causé une dilatation gastro-intestinale.
Étude exploratoire de 3 mois sur l'administration du produit par voie orale (gavage) à des souris (94101)					
CD1	Orale (gavage)	20 40 100	10/sexe	3 mois	L'exposition au sildénafil et à son métabolite, UK-103,320, a été comparable chez les mâles et les femelles, et s'est accrue très proportionnellement à la dose. Un animal sur 20 est mort des suites du traitement dans chacun des groupes posologiques suivants : 40 et 100 mg/kg. La mort a été causée par une dilatation gastro-intestinale marquée, laquelle a été associée à plusieurs signes cliniques, notamment de la dyspnée ou une tuméfaction abdominale. Au sein de ces groupes, quelques survivants ont présenté une tuméfaction abdominale légère et transitoire. Au cours de la présente étude, la DSENO a été de 20 mg/kg, les doses plus élevées ayant provoqué la mort et causé une dilatation gastro-intestinale.

Toxicité à long terme chez le rat

Espèce	Voie	Dose mg/kg/jour	Nombre d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude de détermination des doses limites d'une durée de 10 jours sur l'administration du produit par voie orale à des rats (90080)					
Sprague-Dawley	Orale (gavage)	50 150 500	5/sexe	10 jours	La mesure de la concentration plasmatique du sildénafil et de son métabolite, UK-103,320, a révélé que les femelles étaient exposées principalement au médicament, alors que les mâles étaient exposés davantage au métabolite qu'à la molécule inchangée. Quant à la concentration de UK-95,340, elle se trouvait généralement sous le seuil d'évaluation (30 ng/mL). Plus la dose était élevée, plus l'exposition était marquée, mais cette relation n'était toutefois pas linéaire. Une femelle sur 5 est morte après avoir reçu la deuxième dose de 500 mg/kg sans que l'on puisse déterminer la cause de la mort. Chez les animaux soumis à l'évaluation de la concentration plasmatique du médicament, 1 rat sur 10 (150 mg/kg) et 2 rats sur 10 (500 mg/kg) sont morts après avoir reçu la première ou la deuxième dose. Comme la mort est survenue après les prélèvements sanguins, on n'a pas pris les animaux en compte dans l'analyse de la mortalité. On a observé une réduction de la consommation alimentaire, du 1er au 4e jour, chez les mâles ayant reçu les doses intermédiaire et élevée ainsi que chez toutes les femelles traitées. Une diminution proportionnelle à la dose des triglycérides plasmatiques s'est produite chez les mâles, tandis qu'une hausse du cholestérol plasmatique a été observée chez les femelles ayant reçu la dose élevée. La teneur du sang en urée s'est accrue chez les mâles traités par les doses intermédiaire et élevée de même que dans les 3 groupes de femelles. Le poids relatif du cœur a subi une légère hausse chez les mâles ayant reçu la dose élevée. Quant au poids des reins et du foie, il a progressé chez les femelles soumises aux doses intermédiaire et élevée ainsi que chez les mâles traités par la dose élevée. L'accroissement du poids hépatique s'est accompagné d'une hypertrophie centrolobulaire. Chez les femelles, on a relevé des altérations des paramètres érythrocytaires; celles-ci évoquent une diminution des érythrocytes circulants chez les animaux des 3 groupes posologiques et certains signes de régénération chez les sujets soumis à la dose élevée. Par ailleurs, on a observé une augmentation des leucocytes chez les femelles traitées par la dose intermédiaire et chez les animaux des 2 sexes ayant reçu la forte dose. Les altérations associées à la dose de 50 mg/kg ont été considérées comme négligeables. Au cours de la présente étude, la DSENO s'est établie à 150 mg/kg, la dose de 500 mg/kg s'étant révélée létale.
Étude de 1 mois sur l'administration du produit par voie orale à des rats (90143)					
Sprague-Dawley	Orale (gavage)	10 45 200	10/sexe	1 mois	Si la concentration plasmatique du sildénafil était plus élevée chez les femelles que chez les mâles, la concentration du métabolite, soit UK-103,320, était, pour sa part, plus forte chez les mâles que chez les femelles. Ainsi, les femelles ont été principalement exposées à la molécule inchangée et les mâles, à une quantité comparable de la forme inchangée et du métabolite. Ces données indiquent que la N-déméthylation du sildénafil aboutissant à la formation de UK-103,320 constitue une voie de biotransformation importante du sildénafil chez le rat mâle. En général, la concentration de UK-95,340 se situait sous le seuil d'évaluation (30 ng/mL). Une des femelles traitées par la dose élevée, chez laquelle on devait mesurer la concentration plasmatique du médicament, est morte après avoir reçu la première dose, mais avant le prélèvement sanguin. Seuls quelques animaux soumis à la dose élevée ont présenté des signes cliniques, à savoir des larmoiements sanguinolents et la fermeture des paupières. On a noté un léger accroissement de la consommation d'eau et d'aliments, en règle générale chez les groupes traités par la dose intermédiaire ou forte. Chez les femelles ayant reçu la dose intermédiaire ou élevée et, dans une moindre mesure, chez les mâles soumis à la forte dose, on a également observé une faible diminution, proportionnelle à la dose, des érythrocytes circulants, accompagnée de signes de régénération. Par ailleurs, on a noté une polynucléose neutrophile modérée chez les mâles traités par la dose élevée et une lymphocytose modérée chez les femelles ayant reçu les doses intermédiaire et forte. Parmi les altérations du chimisme plasmatique survenues chez les animaux traités par la dose élevée, citons l'augmentation de l'urée, la diminution des triglycérides (mâles) et la hausse du cholestérol (femelles); toutefois, les valeurs sont demeurées dans les limites de la normale. Les doses de 45 et de 200 mg/kg ont été associées à une augmentation du poids hépatique et à une hypertrophie centrolobulaire chez les 2 sexes. On a décelé une hypertrophie de la zone glomérulée des surrénales chez les mâles traités par la forte dose et chez les femelles ayant reçu les doses intermédiaire et élevée. Une hypertrophie de la vésicule thyroïdienne s'est manifestée chez les sujets des 2 sexes soumis à la dose élevée. De plus, une artérite mésentérique a été mise au jour chez 2 mâles ayant reçu la dose intermédiaire et chez 1 mâle traité par la dose élevée, mais on a estimé que cette altération n'était pas liée au traitement. Au cours de la présente étude, la DSENO a été de 45 mg/kg.

Étude exploratoire de 28 jours sur l'administration du produit par voie orale à des rats (94085)					
Sprague-Dawley	Orale (gavage)	0 60 120	10 mâles/ groupe	28 jours	Un laboratoire contractuel a dû mettre fin à une étude de cancérogenèse de 2 ans qu'il menait chez le rat (étude 911 / 002) au moyen de doses de 1,5, de 5 et de 60 mg/kg de citrate de sildénafil, et ce, en raison d'imprévus constatés à la troisième et à la quatrième semaine chez les mâles traités par la dose élevée, à savoir un taux de mortalité particulièrement important et des effets toxiques graves. On s'est livré à une étude exploratoire en vue de confirmer que le sildénafil administré au laboratoire n'était pas à l'origine des intoxications graves. Les seules manifestations liées au traitement étaient une légère augmentation, proportionnelle à la dose, du poids du foie et des reins, et, probablement, une faible baisse du gain pondéral. Fait à noter, aucun animal n'est mort pendant cette étude exploratoire, ce qui vient confirmer les résultats des études antérieures relatifs aux doses de 200 mg/kg ou moins et infirmer ceux qu'a obtenus le laboratoire contractuel. Par suite de ces travaux, on a montré que les morts enregistrées pendant l'étude de cancérogenèse (étude 911 / 002) étaient imputables non pas au sildénafil, mais bien à un composé cytotoxique produit par une autre entreprise et administré en concomitance avec notre produit. L'étude de cancérogenèse confiée au laboratoire contractuel a donc été déclarée invalide.
Étude sur le lien entre l'induction des enzymes hépatiques et la clairance de la thyroxine chez le rat (96010)					
Sprague-Dawley	Orale (gavage)	200	10 femelles	1 mois	Par suite de la découverte d'une hypertrophie de la vésicule thyroïdienne chez le rat, on a réalisé une étude sur cet animal afin de déterminer s'il y avait un lien entre l'induction des enzymes hépatiques et l'hypertrophie thyroïdienne. Pendant 29 jours, on a administré, par voie orale, des doses de citrate de sildénafil de 200 mg/kg à 2 groupes de 10 rates et l'excipient seulement à 2 groupes témoins. On a évalué la clairance de la thyroxine exogène chez un groupe soumis au traitement actif et un groupe témoin. Chez l'autre groupe traité et les autres témoins, on a mesuré le taux plasmatique de l'hormone thyréotrope (TSH) et des hormones thyroïdiennes, on s'est livré à un examen histopathologique du foie et de la thyroïde, et on a évalué l'activité hépatique de l'UDP-glucuronyl transférase (UDPGT). Le traitement a provoqué la mort de 2 animaux sur 20, les 2e et 3e jours. Chez les sujets traités, on a noté une augmentation des poids hépatique et thyroïdien, associée à une hypertrophie centrolobulaire minime du foie et à une hypertrophie cellulaire de la vésicule thyroïdienne. Par ailleurs, l'activité de l'UDPGT hépatique s'est intensifiée, et le taux de TSH s'est accru tandis que celui des hormones T3 et T4 a diminué. Enfin, la clairance de la thyroxine exogène a augmenté chez les animaux traités. Compte tenu de ces résultats, il y a lieu de croire que l'hypertrophie thyroïdienne consécutive à l'administration de sildénafil à des rats a été provoquée par l'induction de l'UDPGT hépatique, laquelle a occasionné une intensification de la clairance des hormones thyroïdiennes, ce qui a conduit à une hausse compensatoire du taux plasmatique de TSH et à une stimulation de la thyroïde.
Étude de 6 mois sur l'administration du produit par voie orale à des rats (91098)					
Sprague-Dawley	Orale (gavage)	3 12 60	20/sexe	6 mois	La mesure de la concentration du médicament et de son métabolite dans le plasma a montré que les femelles étaient exposées surtout au sildénafil, alors que les mâles étaient exposés presque exclusivement au métabolite. Aucune mort liée au traitement n'a été signalée. Des larmoiements sanguinolents ont été observés au sein des 3 groupes traités. La faible dose et la dose intermédiaire – quoique dans une moindre mesure – ont amené une augmentation du gain pondéral et de la consommation alimentaire. On a noté une tendance à la baisse du gain pondéral chez les animaux ayant reçu la forte dose, mais on n'a pu confirmer hors de tout doute l'existence d'un lien avec le composé à l'étude. Chez les sujets soumis à la dose élevée, la teneur du plasma en bilirubine et en triglycérides a diminué, alors que sa teneur en urée, en protéines totales et en cholestérol s'est accrue. Ces constatations laissent supposer que la substance a agi sur le métabolisme hépatique. L'augmentation du poids hépatique associée à une légère hypertrophie centrolobulaire témoigne d'une réaction d'adaptation. On a décelé une hypertrophie thyroïdienne chez les animaux des 2 sexes traités par la dose élevée ainsi que chez les mâles ayant reçu la dose intermédiaire, mais la manifestation était moins fréquente chez ces derniers. On estime que cette modification résulte d'une clairance hépatique accrue des hormones thyroïdiennes. En effet, bien que ni ces hormones, ni leur clairance hépatique, n'aient été évaluées dans le cadre de la présente étude, une altération de ces paramètres a été mise en lumière dans une étude exploratoire (étude 96010). On a noté une hypertrophie de la zone glomérulée de la surrénale dans les groupes ayant reçu les doses intermédiaire et élevée; cet effet, dont la fréquence était liée à la dose, s'est accompagné d'un accroissement du poids de la glande chez les sujets traités par la dose de 60 mg/kg. Au cours de la présente étude, la DSENO s'est établie à 60 mg/kg.

Étude de détermination des doses limites d'une durée de 13 jours sur l'administration du produit par voie intraveineuse à des rats (90139)					
Sprague-Dawley	i.v.	2,5 5 10	5/sexe	13 jours	Aucun animal n'est mort pendant le traitement. Le seul signe clinique observé a été une rougeur passagère des oreilles chez quelques animaux traités, plus précisément chez les mâles qui avaient reçu la dose élevée. Au cours de la présente étude, la DSENO a été de 10 mg/kg.
Étude de 1 mois sur l'administration du produit par voie intraveineuse à des rats (91044)					
Sprague-Dawley	i.v.	0,5 2 4	10/sexe	1 mois	On n'a noté aucune modification liée à la substance étudiée chez les sujets traités par les doses de 0,5 et de 2 mg/kg. Chez les animaux auxquels on a injecté la dose de 4 mg/kg, la fréquence et la gravité de la légère inflammation myocardique observée ont été à peine plus marquées que dans le groupe placebo; quant au lien avec le traitement, on ne peut l'établir avec certitude. Lors de la présente étude, la DSENO a été de 2 mg/kg.

Toxicité à long terme chez le chien

Espèce	Voie	Dose mg/kg/jour	Nombre d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude de détermination des doses limites d'une durée de 10 jours sur l'administration du produit par voie orale à des chiens (90081)					
Beagle	Orale (gavage)	10 30 100	1 mâle 2 femelles	10 jours	La concentration plasmatique du sildénafil et de UK-103,320 a été comparable chez les mâles et les femelles, et proportionnelle à la dose; toutefois, chez les animaux ayant reçu la dose élevée, la concentration du produit était moins élevée que la valeur attendue. La proportion de UK-103,320 par rapport à celle du sildénafil n'a varié que très légèrement (de 18 à 24 %) dans l'éventail posologique étudié; on n'a donc pas décelé de signe de saturation de cette voie métabolique. La concentration de UK-95,340 a généralement été inférieure au seuil d'évaluation (30 ng/mL). Des vomissements et du ptyalisme se sont produits par suite de l'administration de la dose de 100 mg/kg, et des larmoiements, une rougeur de la conjonctive ainsi qu'une diminution transitoire de l'amplitude du réflexe pupillaire ont été observés dans tous les groupes posologiques. Aucune modification pertinente de la tension artérielle n'a été signalée, dans la mesure où les variations notées étaient spontanées. Les doses de 30 et de 100 mg/kg ont été associées à une augmentation de la fréquence cardiaque, probablement attribuable aux propriétés vasodilatatrices du composé. La réduction des espaces PQ et QT de l'ECG observée lors de l'administration des doses précitées s'explique par les variations de la fréquence cardiaque. On a décelé une progression modérée du cholestérol plasmatique chez 2 animaux traités par la forte dose, mais la portée toxicologique de cette hausse a été jugée négligeable. Chez une femelle soumise à la dose élevée, on a mis en évidence une artérite touchant un rameau coronarien, mais extérieure à la paroi artérielle. Toutefois, on estime qu'il s'agit là d'une manifestation fortuite vu ses caractéristiques morphologiques et la fréquence de ce problème chez les beagles de notre laboratoire. Lors de la présente étude, la DSENO a été de 100 mg/kg.
Étude de 1 mois sur l'administration du produit par voie orale à des chiens (90125)					
Beagle	Orale (gavage)	5 20 80	3/sexe	1 mois	Les chiens ont été exposés à une concentration de sildénafil et de UK-103,320 proportionnelle à la dose, sauf dans le cas de la forte dose, qui a donné lieu à un taux moins élevé que prévu. La proportion de UK-103,320 par rapport à celle du sildénafil n'a varié que très légèrement (de 15 à 19 %) dans l'éventail posologique étudié; on n'a donc pas décelé de signe de saturation de cette voie métabolique. La concentration de UK-95,340 a généralement été inférieure au seuil d'évaluation (30 ng/mL). Les doses intermédiaire et élevée ont causé des vomissements et un ptyalisme transitoire, réactions dont l'incidence a cependant été faible. Par ailleurs, on a relevé une incidence modérée de selles molles et aqueuses par suite de l'administration de toutes les doses. Aucune altération constante de la tension artérielle n'a été décelée, mais la fréquence cardiaque s'est accrue chez les animaux traités par les doses de 20 et de 80 mg/kg. Cette augmentation de la fréquence cardiaque a eu des répercussions prévisibles sur l'ECG, à savoir une amplification de l'onde P et une diminution des espaces PQ et QT. La dose élevée a amené une augmentation modérée du cholestérol plasmatique. On a noté, enfin, une légère artérite coronarienne chez un animal ayant reçu la forte dose, mais on n'a pas estimé que cette manifestation était liée au traitement, vu ses caractéristiques morphologiques et la fréquence élevée de ce problème chez les beagles de notre laboratoire. Lors de la présente étude, la DSENO s'est établie à 80 mg/kg.

Étude de 6 mois sur l'administration du produit par voie orale à des chiens (91099)					
Beagle	Orale (gavage)	3 15 50	4/sexe	6 mois	La teneur du plasma en sildénafil et en UK-103,320 était proportionnelle à la dose chez le chien. L'augmentation de la dose n'a fait varier que très légèrement (de 15 à 23 %) la proportion de UK-103,320 par rapport à celle du sildénafil, ce qui témoigne de l'absence de saturation. La dose élevée, qui se situait initialement à 80 mg/kg, a provoqué du ptyalisme, des vomissements et une résistance à l'administration du composé, manifestations révélant une intolérance gastrique. Ces signes se sont faits rares après la réduction de la forte dose à 50 mg/kg. Un accroissement modéré de la fréquence cardiaque, associé à une diminution des espaces PQ et QT, s'est produit après l'administration de la dose élevée; on estime que cette réaction découle des propriétés vasodilatatrices du médicament. Chez les animaux traités par les doses de 15 et de 50 mg/kg, on a décelé une augmentation du cholestérol plasmatique et du poids hépatique. Chez un mâle ayant reçu la dose élevée, on a observé plusieurs signes cliniques ainsi qu'une altération des paramètres hématologiques et du chimisme plasmatique associée à une artérite disséminée. Ces manifestations témoignent d'une artérite juvénile idiopathique, syndrome de survenue sporadique chez le beagle. On a décelé une artérite dans le thymus d'un autre mâle traité par la dose élevée : c'était là également un signe, quoique moins marqué, de la maladie précitée. Il est probable que l'administration de la dose élevée ait contribué à faire sortir ce trouble de sa latence. Dans la présente étude, la DSENO a été de 15 mg/kg, puisque les doses plus élevées ont déclenché l'artérite juvénile idiopathique.

Étude de 12 mois sur l'administration du produit par voie orale à des chiens (95039)					
Beagle	Orale (gavage)	3 10 50	4/sexe	12 mois	Les chiens ont été exposés à une concentration relativement proportionnelle à la dose de sildénafil et de son métabolite produit par N-déméthylation, soit UK-103,320. L'augmentation de la dose n'a fait varier que très légèrement la proportion de UK-103,320 par rapport à celle du sildénafil. On a noté, chez tous les mâles ayant reçu la dose élevée, des signes d'artérite juvénile idiopathique. Chez 3 de ces 4 mâles, l'artérite touchait plusieurs organes. Chez 1 de ces chiens, elle a donné lieu à certains signes cliniques, à une perte de poids et à des altérations hématologiques. Chez les 2 autres animaux, l'artérite n'a pas eu de retentissement clinique ni hématologique. Quant au quatrième mâle soumis à la forte dose, il présentait des signes cliniques et des altérations pathologiques typiques de l'artérite, mais aucune lésion vasculaire n'a été mise en évidence lors de l'examen histopathologique. Une artérite coronarienne focale a été observée chez 2 femelles, l'une ayant reçu la faible dose et l'autre, la dose élevée; le traitement n'a toutefois pas été incriminé. Le traitement a entraîné une augmentation des pigments lipogènes présents dans l'épithélium des tubules rénaux chez 1 animal sur 8 lors de l'administration de la dose intermédiaire et chez 7 animaux sur 8 lors de l'administration de la dose élevée, une baisse proportionnelle à la dose de la créatine kinase plasmatique, surtout chez les mâles, et une diminution de la myosine plasmatique chez les animaux ayant reçu la forte dose. On a toutefois jugé que ces altérations n'avaient qu'une portée négligeable sur le plan toxicologique. Enfin, on a noté une augmentation de la fréquence cardiaque proportionnelle aux doses intermédiaire et élevée, mais on a vu là un mécanisme compensatoire déclenché par les propriétés vasodilatatrices du composé. Lors de la présente étude, la DSENO s'est établie à 10 mg/kg, puisque les doses supérieures ont été associées à une artérite juvénile idiopathique.
Étude de détermination des doses limites d'une durée de 14 jours sur l'administration du produit par voie intraveineuse à des chiens (90142)					
Beagle	i.v.	2,5 5 10	2 mâles femelle	14 jours	Les doses de 5 et de 10 mg/kg ont été associées à l'émission de selles aqueuses et à une inhibition du réflexe pupillaire. On a observé un accroissement de la fréquence cardiaque chez les animaux traités par la dose élevée et, dans une moindre mesure, par la dose intermédiaire; cette réaction est probablement liée à l'effet vasodilatateur du composé. La rougeur périphérique constatée chez 2 animaux ayant reçu la dose élevée témoigne d'ailleurs de cette vasodilatation. On a observé une hausse du cholestérol plasmatique chez 2 des 3 animaux soumis à la dose élevée, mais on n'y a pas attribué d'importance sur le plan toxicologique. Aucune modification liée au traitement n'a été relevée par suite de l'administration de la dose de 2,5 mg/kg. Dans la présente étude, la DSENO a été de 10 mg/kg.
Étude de 1 mois sur l'administration du produit par voie orale à des chiens (91041)					
Beagle	i.v.	0 0,5 2 4	3/sexe	1 mois	Le traitement n'a provoqué aucun effet indésirable. La DSENO s'est donc établie à 4 mg/kg.

Bioéquivalence chez le chien

Espèce	Voie	Dose mg/kg/jour	Nombre d'animaux par dose	Durée	Observations
Bioéquivalence de la base et du citrate chez le chien (91058)					
Beagle	Orale	300	1 mâle 1 femelle	s.o.	On a mené la présente étude pour évaluer, chez le chien, la bioéquivalence de la base, sous forme de suspension, et du citrate, sous forme de capsules; les 2 présentations étaient destinées à la voie orale. La base était en suspension dans une solution aqueuse à 5 % faite de méthylcellulose (4000 cps) contenant du Tween 80 (0,1 %) et acidifiée au moyen d'acide chlorhydrique à 0,1 M (concentration finale). Le sel de citrate a été administré sous forme de capsules de gélatine. Le premier jour, on a administré la base à 1 mâle et à 1 femelle, et le citrate à un autre couple. Le huitième jour, le premier couple a reçu le citrate et le second, la base. On a examiné les animaux régulièrement afin de déceler le moindre signe clinique, et on les a pesés avant chaque administration. En outre, on a effectué un prélèvement sanguin 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 11 et 24 heures après chaque administration. Enfin, on a mesuré la concentration plasmatique de UK-92,480 et de 2 métabolites, soit UK-95,340 et UK- 103,320. Un mâle a vomi après avoir reçu chaque dose, si bien que la concentration du médicament et du métabolite chez ce sujet n'a pas été considérée comme pertinente. Chez les autres chiens, la concentration plasmatique maximale et l'ASC de UK-92,480 et de UK-103,320 observées après l'administration du citrate étaient comparables ou supérieures aux valeurs obtenues après l'administration de la base en suspension. La concentration plasmatique de UK-95,340 a été inférieure au seuil de détection dans tous les cas. Ces données indiquent que la biodisponibilité du citrate chez le chien est identique ou supérieure à celle de la base.

Pouvoirs cancérigène et mutagène

Le sildénafil n'a pas montré de pouvoir cancérigène quand on l'a administré à des rats pendant 24 mois à des doses ayant entraîné une exposition générale (ASC) au sildénafil de 110 et de 146 fois supérieure, respectivement, chez le rat mâle (sildénafil libre et ses principaux métabolites) et femelle (sildénafil libre). L'exposition obtenue chez l'humain à la dose recommandée de 20 mg 3 f.p.j. n'a pas révélé de pouvoir cancérigène chez la souris quand on a administré le sildénafil sur une période de 18 à 21 mois à des doses allant jusqu'à la dose maximale tolérée de 10 mg/kg/jour, soit environ 1,1 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m^2.
On a soumis le sildénafil à une série complète d'épreuves visant à en déceler le pouvoir génotoxique. Le sildénafil n'a affiché aucun pouvoir mutagène lors d'épreuves *in vitro* pratiquées sur des cellules bactériennes et mammaliennes, ni de pouvoir clastogène lors d'épreuves effectuées *in vitro* et *in vivo*.

Comme la dose clinique est administrée 3 fois par jour, l'ASC clinique du sildénafil libre utilisée pour calculer les expositions multiples était de 19 ng-h/mx^3 et était comparable à l'$ASC_{0\text{-}24\ h}$ chez les espèces ayant fait l'objet d'études précliniques.

Espèce	Voie	Dose mg/kg/jour	Nombre d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude de pharmacocinétique chez le rat (94067)					
Sprague-Dawley	Orale (gavage)	60	5/sexe	14 jours	On s'est livré à la présente étude afin d'évaluer la quantité du composé à laquelle sont exposés les rats en 24 heures. La concentration plasmatique du sildénafil a été plus élevée chez les femelles que chez les mâles, alors que celle du métabolite, UK-103,320, a été plus élevée chez les mâles que chez les femelles.
Étude de toxicité et de cancérogenèse sur l'administration du produit par voie orale à des souris (95007)					
CD1	Orale (gavage)	3 10 30	55/sexe	3 et 10 mg : mâles: 649j femelles: 558 j 30 mg : mâles: 453 j femelles: 404 j	L'exposition à la molécule-mère et au métabolite produit par déméthylation, soit UK-103,320, s'est révélée proportionnelle à la dose. Le traitement a conduit à une hausse de la mortalité et, de ce fait, à un abrégement de la survie et à une diminution du nombre de survivants. La dose intermédiaire a produit un effet marqué chez les femelles, et la dose élevée a eu pareil effet chez les animaux des 2 sexes. À la fin de l'étude, le pourcentage de survivants était légèrement moins élevé chez les mâles traités par la dose intermédiaire. En raison du taux de survie plus faible enregistré au sein des groupes soumis aux doses intermédiaire et élevée, on a décidé de procéder à des sacrifices en cours d'étude. Ainsi, lorsque le taux de survie a atteint environ 20 % dans le groupe traité par la dose élevée, on a sacrifié les survivants (au 405e jour dans le cas des femelles et au 454e jour pour ce qui est des mâles). Lorsque le taux de survie a atteint environ 20 % dans le groupe soumis à la dose intermédiaire, on a sacrifié les témoins et les animaux traités par les doses faible et intermédiaire (au 559e jour dans le cas des femelles et au 650e jour pour ce qui est des mâles). La mort subite de certains animaux, notamment les mâles traités par la dose élevée (40 %), a été précédée d'un œdème abdominal ou de dyspnée. Les morts subites liées au traitement ont été causées par une dilatation gastro-intestinale et par un traumatisme de gavage. Les morts que les examens macroscopiques ou histopathologiques n'ont pas permis d'expliquer ont été plus nombreuses chez les animaux ayant reçu les doses intermédiaire et élevée que chez les témoins. En outre, les mâles et les femelles traités par la dose élevée avaient tendance à perdre du poids par rapport aux témoins (10 et 18 %, respectivement). Par ailleurs, on a constaté une chute du poids corporel chez la plupart des animaux morts prématurément, laquelle s'est révélée plus prononcée chez les femelles traitées par les doses intermédiaire et forte. Le traitement n'a pas donné lieu à une incidence accrue de lésions néoplasiques. Enfin, l'incidence des lésions non néoplasiques était comparable, parmi les témoins et les groupes traités, chez les animaux morts lors des sacrifices intérimaires et finaux. En conclusion, les doses de 10 et de 30 mg/kg ont donné lieu à des signes de toxicité, soit essentiellement à un accroissement de la mortalité proportionnel à la dose. Deux des animaux ayant reçu la dose de 3 mg/kg sont morts des suites d'une dilatation gastro-intestinale; toutefois, on n'a pas noté d'effet sur la mortalité au sein du groupe. Aucun effet cancérigène n'a été observé, quelle qu'ait été la dose.
Étude de toxicité et de cancérogenèse d'une durée de 24 mois sur l'administration du produit par voie orale à des rats (94092)					
Sprague-Dawley	Orale (gavage)	1,5 5 60	60/sexe	24 mois	La concentration plasmatique de sildénafil et de UK-103,320 à laquelle les rats ont été exposés s'est révélée proportionnelle à la dose. Les mâles ont été exposés principalement à UK-103,320 et les femelles, à la molécule inchangée. Dans l'ensemble, l'exposition au médicament et au métabolite a été plus marquée chez les femelles. Aucun animal n'est mort à cause du traitement. Au terme de l'étude, le taux de survie oscillait entre 18 et 42 % chez les mâles et entre 15 et 25 % chez les femelles. Les animaux traités par la forte dose ont subi une perte de poids par rapport aux témoins. Une baisse transitoire du poids corporel a également été observée chez les femelles soumises à la dose intermédiaire. Par ailleurs, on a noté une diminution de la bilirubine plasmatique proportionnelle à la dose, laquelle découle selon nous de l'induction enzymatique que provoque le composé. Chez les mâles ayant reçu la dose élevée, on a observé une incidence accrue d'altérations prolifératives de la thyroïde, essentiellement liées à une hyperplasie des cellules vésiculaires. À notre avis, ces changements résultent d'un renouvellement accéléré des hormones thyroïdiennes, lui-même occasionné par l'induction des enzymes hépatiques, et ne revêtent donc aucune pertinence chez l'être humain. Ainsi, la dose de 60 mg/kg a été associée à une baisse du poids corporel pertinente sur le plan toxicologique et à un accroissement des altérations prolifératives de la vésicule thyroïdienne chez les mâles. Quant à la dose de 5 mg/kg, elle n'a amené qu'une diminution irrégulière du poids corporel des femelles. Aucun effet n'a été observé par suite de l'administration de la dose de 1,5 mg/kg. Le sildénafil n'a pas affiché de pouvoir cancérigène.

Études de mutagenèse (90817-01 / 02)			
Nature de l'étude	**Matériel**	**Dose**	**Résultat**
Mutagenèse bactérienne *in vitro*	*S. typhimurium*, TA 1535, 1537, 98 et 100	0,002 – 1 mg/lame	Négatif
Mutagenèse *in vitro* sur cellules mammaliennes	Ovaires de hamster chinois (HGPRT)	65 – 240 µg/mL	Négatif
Pouvoir clastogène *in vitro*	Lymphocytes humains	10, 20 et 25 µg/mL - S9 100, 125 et 250 µg/mL + S9	Négatif
Pouvoir clastogène *in vivo*	Moelle osseuse murine	0, 500, 1000 et 2000 mg/kg	Négatif

Reproduction et tératologie

Aucun signe de tératogenèse, d'embryotoxicité ou de fœtotoxicité n'a été observé chez les rats et les lapins ayant reçu jusqu'à 200 mg/kg/jour de sildénafil durant la période d'organogenèse. Ces doses sont respectivement 32 et 68 fois supérieures à la dose recommandée en mg/m^2 chez un humain de 50 kg. Dans l'étude portant sur le développement périnatal et postnatal du rat, la DSENO était de 30 mg/kg/jour sur une période de 36 jours. Chez le rat non gravide, l'ASC à cette dose était environ 24 fois supérieure à l'ASC de sildénafil libre relevée chez l'humain.

Rat

Espèce	Voie	Dose mg/kg/jour	Nombre d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude sur la toxicité maternelle du produit administré par voie orale à des rats (92020)					
Sprague-Dawley	Orale (gavage)	10 50 200	7 femelles	Du 6 e au 17 e jour de gestation	On n'a relevé des altérations hématologiques, biochimiques (plasmatiques) et pathologiques que chez les rates ayant reçu 200 mg/kg. Les manifestations hématologiques ont pris la forme d'une baisse modérée de l'hémoglobine, des érythrocytes et de l'hématocrite, accompagnée d'une hausse de l'indice moyen de distribution érythrocytaire. La seule variation du chimisme plasmatique observée a été une diminution du taux moyen des triglycérides. Enfin, on a noté, lors de l'examen pathologique, une légère augmentation du poids hépatique accompagnée d'une hypertrophie centrolobulaire du foie. Par ailleurs, la dose de 200 mg/kg a été associée à une baisse du poids fœtal moyen chez les mâles. Le poids corporel moyen des fœtus mâles dont la mère a reçu la dose de 10 ou de 50 mg/kg et des fœtus femelles de tous les groupes posologiques s'est révélé comparable à celui des fœtus témoins. Dans la présente étude, la DSENO chez la mère et le fœtus s'est élevée à 50 mg/kg, la dose de 200 mg/kg ayant donné lieu à des variations du chimisme plasmatique et du poids des fœtus mâles.

Espèce	Voie	Dose mg/kg/jour	Nombre d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude sur l'effet d'un traitement par voie orale sur la fertilité et le développement embryonnaire jusqu'à l'implantation chez le rat (94081)					
Sprague-Dawley	Orale (gavage)	3 12 60	20/sexe	Mâles : de la 9e semaine avant l'accouplement au 20e jour de gestation Femelles : de la 2e semaine avant l'accouplement au 6e jour de gestation	Le traitement n'a eu aucun effet indésirable sur la fertilité des animaux, quel qu'ait été leur sexe. En outre, on n'a relevé aucun signe de toxicité maternelle, embryonnaire ni fœtale. La seule manifestation observée a été une baisse modérée des triglycérides plasmatiques chez les femelles traitées par la dose de 60 mg/kg. Par conséquent, la DSENO s'est établie à 60 mg/kg.

Espèce	Voie	Dose mg/kg/jour	Nombre d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude sur l'effet d'un traitement par voie orale sur le développement prénatal et postnatal, y compris sur la fonction maternelle, chez le rat (95068 / 95095)					
Sprague-Dawley	Orale (gavage)	10 30 60	20 femelles	Du 6e jour de gestation au 20e jour suivant la naissance	La seule observation digne de mention est liée à la dose de 60 mg/kg : il s'agit d'une diminution, pertinente sur le plan toxicologique, du ratio des ratons viables à la naissance, d'où une réduction de la portée viable. Chez les animaux traités par cette dose, on a noté une diminution pertinente sur le plan toxicologique de l'indice de survie après 4 jours et du poids des ratons F_1 le 1er jour suivant la naissance ainsi qu'un certain retard dans l'apparition des incisives supérieures, repère pour ce qui est de l'évaluation du développement. On n'a relevé aucune observation relative aux fonctions de reproduction des générations F_1 et F_2. Compte tenu de la toxicité maternelle négligeable et des effets sur le développement constatés au cours des 2 premières semaines de vie des ratons, la DSENO chez les femelles de la génération F_0 et les petits de la portée F_1 s'est établie à 30 mg/kg. Chez les animaux F_2, la DSENO a été de 60 mg/kg.

Étude sur l'effet d'un traitement par voie orale sur le développement embryonnaire et fœtal chez le rat (95058 / 95059)					
Sprague-Dawley	Orale (gavage)	10 50 200	20 femelles	Du 6e au 17e jour de gestation	Le plasma de la mère, le liquide amniotique et les homogénats fœtaux renfermaient une quantité décelable de sildénafil et de UK-103,320 dans tous les groupes posologiques. La dose de 200 mg/kg a entraîné du ptyalisme et une réduction du gain pondéral moyen du 6e au 9e jour suivant le coït, manifestations auxquelles s'est ajoutée une diminution de la consommation alimentaire le 9e jour. Le 18e jour suivant le coït, la consommation alimentaire moyenne s'est accrue. On a relevé les altérations hématologiques suivantes : légère baisse de l'hémoglobine, du nombre d'érythrocytes et de l'hématocrite, et augmentation de l'indice moyen de distribution érythrocytaire par suite de l'administration de la dose de 200 mg. Une hausse proportionnelle à la dose du nombre de réticulocytes a été observée, mais elle n'a atteint la signification statistique que chez les animaux traités par la dose élevée. La seule variation du chimisme plasmatique observée a été une diminution proportionnelle à la dose du taux plasmatique moyen des triglycérides, baisse au plus modérée qui n'a atteint la signification statistique que chez les rats ayant reçu la dose élevée. La dose de 200 mg/kg a été associée à une diminution du poids corporel des fœtus mâles. Le traitement n'a donné lieu à aucune anomalie externe, squelettique ni viscérale. La dose de 200 mg/kg s'est révélée légèrement toxique pour la mère et les fœtus mâles, mais non pour les embryons. Les doses de 10 et de 50 mg/kg n'ont pas été toxiques pour la mère, le fœtus ni l'embryon. Le traitement n'a eu aucun effet tératogène, quelle qu'ait été la dose. Dans la présente étude, la DSENO s'est élevée à 50 mg/kg chez les mères et les fœtus, la dose de 200 mg/kg s'étant révélée légèrement toxique.

Lapin

Espèce	Voie	Dose mg/kg/jour	Nombre d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude sur la toxicité maternelle du traitement par voie orale chez le lapin (95003 / 95004)					
Lapin blanc de Nouvelle-Zélande	Orale (gavage)	50 100 200	7 femelles	Du 6e au 18e jour de gestation	Les femelles gravides et les fœtus ont été exposés au médicament. Les seules constatations dignes de mention touchent les mères traitées par la forte dose : il s'agit d'une augmentation du glucose et d'une diminution du cholestérol plasmatique. Ces variations témoignent d'une légère toxicité pour les mères. Le traitement n'a eu aucun effet délétère sur le développement embryonnaire et fœtal. Compte tenu de la variation du chimisme plasmatique survenue chez les animaux traités par la dose de 200 mg/kg, la DSENO s'est établie à 100 mg/kg pour les mères. Dans le cas des embryons et des fœtus, la DSEO était de 200 mg/kg.

Étude sur l'effet d'un traitement par voie orale sur le développement embryonnaire et fœtal chez le lapin (95043 / 95044)					
Lapin blanc de Nouvelle-Zélande	Orale (gavage)	10 50 200	20 femelles	Du 6e au 18e jour de gestation	On a trouvé du sildénafil et du UK-103,320 dans le plasma des femelles gravides. Le liquide amniotique renfermait lui aussi du sildénafil. Chez les sujets ayant reçu la dose élevée, on a observé, vers la fin de la gestation, une diminution du poids corporel et du gain pondéral par rapport aux témoins, laquelle témoignait d'une très légère toxicité maternelle. La variation pondérale pourrait être imputable, du moins en partie, à la diminution de la consommation alimentaire constatée, pendant la période précitée, chez les femelles traitées par la dose élevée. Les altérations du chimisme plasmatique mises en évidence lors de l'étude préliminaire n'ont pas été observées au cours de la présente étude. Le traitement n'a eu aucun effet délétère sur le produit de la conception. Dans la présente étude, la DSENO a été de 50 mg/kg chez les mères, la dose de 100 mg/kg ayant eu un effet sur le poids corporel. Pour les embryons et les fœtus, la DSEO s'est établie à 100 mg/kg.

Études particulières

Espèce	Voie	Dose mg/kg/jour	Nombre d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude sur l'antigénicité chez le cobaye (95-29-81)					
Cobaye Hartley	Orale	4 mg/mL 20 mg/mL	5/groupe	s.o.	Lors de l'épreuve d'anaphylaxie générale active, les mâles ayant reçu, par voie orale, des doses quotidiennes de sildénafil de 4 ou de 20 mg/kg 5 jours par semaine pendant 3 semaines n'ont affiché aucun signe d'anaphylaxie générale à la suite d'une provocation par injection intraveineuse de sildénafil 19 jours plus tard. De même, on n'a noté aucun signe d'anaphylaxie générale chez les mâles ayant reçu une injection intraveineuse de sildénafil 16 jours après une sensibilisation au moyen de 2 ou de 10 mg de sildénafil (4 injections sous-cutanées, administrées à 1 semaine d'intervalle). Lors de l'épreuve d'anaphylaxie cutanée passive, on a soumis les cobayes à une provocation à l'aide de 30 mg de sildénafil/cobaye. Aucune réaction positive n'a été observée à l'égard d'antisérum provenant de cobayes immunisés par voie orale ou sous-cutanées avec le sildénafil.
	Sous-cutanée (avec adjuvant complet de Freund)	2 mg/mL 10 mg/mL			
Étude sur l'irritation intra-artérielle chez le lapin (91073)					
Lapin blanc de Nouvelle-Zélande	Intra-artérielle	1 mg/lapin	4 femelles	1 journée	On a injecté du sildénafil (1 mg/lapin) dans l'artère centrale de l'oreille de lapins, dans un volume de 0,5 mL, pour vérifier si cette injection unique provoquerait une irritation. Aucune irritation artérielle ne s'est manifestée au cours de la période d'observation de 21 jours.

RÉFÉRENCES

1. Agelink MW, Schmitz T, Rembrink K, *et al.* Cardiovascular effects of sildenafil citrate (Viagra®: A naturalistic cross-over study. *Eur J Med Res* 2001;6(11):459464).

2. Arruda-Olson AM, Mahoney DW, Nehra A, *et al.* Cardiovascular effects of sildenafil during exercise in men with known or probable coronary artery disease. *JAMA* 2002; 287(6):719-725.

3. Ballard SA, Burslem FMF, Gingell CJC, *et al. In vitro* profile of UK-92,480, an inhibitor of cyclic GMP-specific phosphodiesterase 5 for the treatment of male erectile dysfunction. *J Urol* 1996;155(No 5, Suppl):1462.

4. Ballard SA, Gingell, CJ, Tang K, *et al.* Effects of sildenafil on the relaxation of human *corpus cavernosum* tissue *in vitro* and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes. *J Urol* 1998;159(6):2164-71.

5. Bernard F, Carrier S, Lee JC, Talwar V, Defoy I. Men with Mild Erectile Dysfunction Benefit from Sildenafil Treatment. *J Sex Med* 2010; 7: 3725-3735.

6. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, *et al.* Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1996;8(2):47-52.

7. Boshier A, Wilton LV, Shakir SA. Evaluation of the safety of sildenafil for male erectile dysfunction: experience gained in general practice use in England in 1999. *BJU Int.* 2004; 93(6): 796-801.

8. Bush, HS. Safe use of sildenafil in patients with coronary artery disease. *Cleve Clin J* Med, 2001;68(4):349-352.

9. Buvat J, Gingell CJ, Jardin A, *et al.* Sildenafil (Viagra™), an oral treatment for erectile dysfunction: a 1-year, open-label, extension study. *J Urol* 1997;157(4 Suppl):204.

10. Carson C, Burnett A, Levine L, *et al.* The efficacy of sildenafil citrate (Viagra®) clinical populations: an update. *Urology* 2002; 60 (2B Suppl): 12-27.

11. Carter AJ, Ballard SA and Naylor AM. Effect of selective phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil on erectile function in the anesthetized dog. *J Urol* 1998;160(1):242-6.

12. Chang G, Herrmann HC. Issues and recommendations for treating erectile dysfunction in men with ischemic heart disease. *Cardiovasc Rev Rep* 2001;22(5):285-291.

13. Chuang AT, Strauss JD, Murphy RA, *et al.* Sildenafil, a type-5 cGMP phosphodiesterase inhibitor, specifically amplifies endogenous cGMP-dependent relaxation in rabbit corpus cavernosum smooth muscle *in vitro. J Urol* 1998;160(1):257-61.

14. DeBusk RF, Pepine CJ, Glasser DB, *et al.* Efficacy and safety of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction and stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004;93:14753.

15. Derry F, Gardner BP, Glass C, *et al.* Sildenafil (Viagra™): a double-blind, placebo-controlled, single-dose, two-way crossover study in men with erectile dysfunction caused by traumatic spinal cord injury. *J Urol* 1997;157(4 Suppl):181.

16. Derry F, Glass C, Dinsmore WW, *et al.* Sildenafil (Viagra™): An oral treatment for men with erectile dysfunction caused by traumatic spinal cord injury – A 28-day, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-response study. 49th Annual Meeting of the American Academy of Neurology. April 12-19, 1997; Boston, Massachusetts, USA. *Neurology* 1997;48(3 Suppl.2):A215.

17. Dogterom P and Zbinden G. Cardiotoxicity of Vasodilators and Positive Inotropic/Vasodilating Drugs in Dogs: An Overview. *Critical Reviews in Toxicology,* 22:203-241(1992).

18. Eardley I, Morgan RJ, Dinsmore WW, *et al.* UK-92,480, a new oral therapy for erectile dysfunction, a double-blind, placebo controlled trial with treatment taken as required. *J Urol* 1996; 155(No 5, Suppl):495A.

19. Eardley I, Ellis P, Boolell M, *et al.* Onset and duration of action of sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:61 S-65S.

20. Fox KM, Thadani U, Ma PTS, *et al.* Sildenafil citrate does not reduce exercise tolerance in men with erectile dysfunction and chronic stable angina. *Eur Heart J* 2003;24:2206-2212.

21. Gingell C, Jardin A, Olsson A, *et al.* UK-92,480, a new oral treatment for erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled, once daily dose response study. *J Urol* 1996;155(No 5, Suppl):495A.

22. Gingell C, Sultana S, Wulff M, *et al.* Duration of action sildenafil citrate in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2004; 1: 179-84.

23. Glass C, Derry F, Dinsmore WW, *et al.* Sildenafil (Viagra™): an oral treatment for men with erectile dysfunction caused by traumatic spinal cord injury – a double-blind, placebo-controlled, single-dose, two-way crossover study using RigiScan. *J Spinal Cord Med* 1997;20:145. American Spinal Injury Association Annual Meeting; March 24-26, 1997; Houston, TX.

24. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, *et al.* Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998;338(20):1397-404.

25. Guay AT, Perez JB, Jacobson J, *et al.* Efficacy and safety of sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in a population with associated organic risk factors. *J Androl* 2001;22(5):793-797.

26. Hatzichristou DG. Sildenafil citrate: lessons learned from 3 years of clinical experience. *Int J Impot Res* 2002;14(Suppl 1):S43-S52.

27. Hayes TJ, Roberts GKS and Halliwell WH. An Idiopathic Febrile Necrotizing Arteritis Syndrome in the Dog: Beagle Pain Syndrome. *Toxicologic Pathology*, 1989;17:129-137.

28. Herrmann HC MD, Chang G MD, Klugherz BD MD, *et al.* Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:1622-1626.

29. Jackson G. Sildenafil (Viagra™): new data, new confidence in treating erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *IJCP* 2002;56(2):75.

30. Jetter A, Kinzig-Schippers M, Walchner-Bonjean M, *et al.* Sildenafil bioavailability is moderately increased by grapefruit juice. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57(8):A35 (abstract).

31. Jetter A, Kinzig-Schippers M, Walchner-Bonjean M, *et al.* Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of sildenafil. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71(1):21-29.

32. Kloner RA and Zusman RM. Cardiovascular effects of sildenafil citrate and recommendations for its use. *Am J Cardiol*, 1999;84(5B):1 1N-17N.

33. Kloner RA. Cardiovascular risk and sildenafil. *Am J Cardiol* 2000;86(2A): 57F-61F.

34. Kloner RA, Morris B, Prisant LM, *et al.* Effect of sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. *Am J Hyperten* 2001;14:70-73.

35. Krenzelok, EP. Sildenafil: clinical toxicology profile. *J Clin Toxicol* 2000;38(6):645-651.

36. Langtry HD and Markham A. Sildenafil: A review of its use in erectile dysfunction. *Drugs*, 1999;57(6):967-89.

37. Laties AM and Fraunfelder FT. Ocular safety of Viagra. *Trans Am Ophtalmol Soc*, 97, 115- 125(1999).

38. Lee JC, Bernard F, Carrier S, Talwar V, Defoy I. Do Men with Mild Erectile Dysfunction have the Same Risk Factors as the General Erectile Dysfunction Clinical Trial Population? *BJU International* 2010 Oct. 15 [publication en ligne avant impression]

39. Lue TF. Sildenafil Study Group. A study of Sildenafil (Viagra™), a new oral agent for the treatment of male erectile dysfunction. 92nd Annual Meeting of the American Urological Association. April 12-17, 1997; New Orleans, Louisiana, USA. *J Urol* 1997; 157(4 Suppl):181.

40. McCullough A, Barada J, Fawzy A, *et al.* Achieving treatment optimisation with sildenafil citrate (Viagra®) in patients with erectile dysfunction. *Urology* 2002; 60 (2B Suppl): 28-38.

41. Morales A, Gingel C, Collins M, *et al.* Clinical safety of oral sildenafil citrate (Viagra™) in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1998;10:69-74.

42. Morales A, Gajewski JB, Pommerville PJ, *et al.* 3-year efficacy and safety of Viagra® in men with erectile dysfunction: results of Canadian long-term extension study. *Can J Urol* 2003; 10(3):1826 [abstract].

43. Moreland RB, Goldstein I and Traish A. Sildenafil, a novel inhibitor of phosphodiesterase type 5 in human *corpus cavernosum* smooth muscle cells. *Life Sci* 1998;62(20):309-318.

44. Muirhead GJ, Allen MJ, James GC, *et al.* Pharmacokinetics of sildenafil (Viagra™), a selective cGMP PDE5 inhibitor, after single oral doses in fasted and fed healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42(No 2):268P.

45. Muirhead GJ, Faulkner S, Harness JA, *et al.* The effects of steady-state erythromycin and azythromycin on the pharmacokinetics of sildenafil citrate in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:37S-43S.

46. Muller, JE. Triggering of Cardiac events by sexual activity: findings from crossover analysis. *Am J Cardiol* 2000;86(2A): 14F-18F.

47. Olson, AM. And Persson, CA. Efficacy and safety of sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men with cardiovascular disease. *Int J Clin Pract* 2001;55(3):171176.

48. Osterloh I, Eardley I, Carson C and Padma-Nathan H. Sildenafil: A selective phosphodiesterase (PDE)5 inhibitor in the treatment of erectile dysfunction (ED). In: Carson C, Kirby R, Goldstein I, eds. *Textbook of Erectile Dysfunction.* Oxford, UK: Isis Media LTD; 1999: 285-307.

49. Padma-Nathan H, Steers WD and Wicker PA. Efficacy and safety of oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled study of 329 patients. *Int J Clin Pract* 1998;52(6):1-5.

50. Padma-Nathan H, Eardley I, Kloner R, *et al.* A 4-year update on the safety of sildenafil citrate (Viagra®). *Urology* 2002; 60 (2B Suppl): 67-90.

51. Patrizi R, Leonardo F, Pelliccia F, *et al.* Effect of sildenafil citrate upon myocardial ischemia in patients with chronic stable angina in therapy with beta-blockers. *Ital Heart J* 2001;2(11):841- 844.

52. Pfizer Dept. of Medicine. Sildenafil (Viagra®): A new drug in trial for the treatment of erectile dysfunction. *Urology* [B] 1997;37:51.

53. Piccirillo G, Nocco M. Lionetti M, *et al.* Effects of sildenafil citrate (Viagra) on cardiac repolarization and on autonomic control in subjects with chronic heart failure. *Am Heart J* 2002:143(4);703-710.

54. Pickering T, Shepard A, Puddey I, *et al.* Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents - a randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2004; 17:1135-42.

55. Price D, Wareham K, Gingell CJ, *et al.* Sildenafil (Pfizer UK-92,480), a novel oral treatment for erectile dysfunction (ED) in patients with diabetes. *Diabetes* 1996; 45(Suppl 2):6A.

56. Rosen RC, Riley A, Wagner G, *et al.* The International Index of Erectile Function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49(6):822-30.

57. Shakir SAW, Wilton LV, Boshier A, *et al.* Cardiovascular events in users of sildenafil: results from first phase of prescription event monitoring in England. *B Med J* 2001; 322:651-652.

58. Steers W, Guay AT, Leriche A, *et al.* Assessment of the efficacy and safety of Viagra® (sildenafil citrate) in men with erectile dysfunction during long-term treatment. *Int J Impot Res* 2001;13-261-267.

59. Steif CG, Ückert S, Becker AJ, *et al.* The effect of the specific phosphodiesterase (PDE) inhibitors on human and rabbit cavernous tissue *in vitro* and *in vivo. J Urol* 1998;159(4):1390-3.

60. Terrett NK, Bell AS, Brown D, *et al.* UK-92,480, a potent and selective inhibitor of type VA cGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction. *Abstr Papers Am Chem Soc* 1995; 210 Meet(Pt 2):MED 229.

61. Terrett NK, Bell AS, Brown D, *et al.* Sildenafil (Viagra™), a potent and selective inhibitor of type 5 cGMP phosphodiesterase with utility for the treatment of male erectile dysfunction. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 1996; 6(15): 181924.

62. Vitezic, D. A risk-benefit assessment of sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *Drug Safety* 2001; 24(4): 255-265

63. Warrington, JS, Shader, RI, von-Moltke, LL, *et al*. *In vitro* biotransformation of sildenafil (Viagra): identification of human cytochromes and potential drug interactions. *Drug Metab Dispos* 2000; 28(4):392-397.

64. Monographie de produit, Viagra, fabricant : Pfizer Canada Inc. Numéro de contrôle : 180624, date de révision: 26 mai 2015.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

[Pr]M-SILDENAFIL
(comprimés de citrate de sildénafil)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée par suite de l'homologation du M-SILDENAFIL pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet du M-SILDENAFIL. Pour toute question concernant ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :
M-SILDENAFIL (citrate de sildénafil) est un traitement pour la dysfonction érectile chez les hommes adultes. La dysfonction érectile est un trouble qui empêche les hommes d'avoir ou de maintenir une érection suffisante pour leur permettre une activité sexuelle satisfaisante.

Il est important de noter qu'une stimulation sexuelle est nécessaire pour que **M-SILDENAFIL** agisse. **M-SILDENAFIL** à lui seul n'augmente pas le désir sexuel.

Les effets de ce médicament :
M-SILDENAFIL fait partie d'un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 » (PDE5). Après la stimulation sexuelle, **M-SILDENAFIL** agit en aidant à relaxer les vaisseaux sanguins du pénis, ce qui permet à une plus grande quantité de sang d'y entrer. **M-SILDENAFIL** améliore donc la fonction érectile.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
- Si vous prenez des médicaments contenant des dérivés nitrés sous quelque forme que ce soit (orale, sublinguale [à laisser fondre sous la langue], timbre transdermique ou produit pour inhalation [vaporisateur]). Même si **M-SILDENAFIL** n'est pris qu'occasionnellement, il ne doit jamais être pris en même temps que des dérivés nitrés. On trouve les dérivés nitrés dans de nombreux médicaments d'ordonnance utilisés contre l'angine de poitrine (douleur à la poitrine provoquée par une maladie du cœur), tels que la nitroglycérine, le mononitrate d'isosorbide et le dinitrate d'isosorbide. Si vous vous demandez si certains de vos médicaments contiennent des dérivés nitrés, ou si vous ne comprenez pas en quoi consistent les dérivés nitrés, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

  Si vous prenez M-SILDENAFIL avec un dérivé nitré ou un médicament renfermant du nitrate (par ex., le nitrite d'amyle, appelé aussi « poppers »), votre tension artérielle risque de chuter dangereusement. Vous pourriez alors être pris d'étourdissements, vous évanouir ou même subir une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (communément appelé « accident cérébrovasculaire » ou « ACV »).

- Si vous avez déjà subi une perte de vision dans un œil ou les deux yeux en raison d'une affection appelée 'neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique' (NOIANA).
- Si vous avez déjà eu une réaction allergique au citrate de sildénafil ou à l'un des ingrédients non médicinaux de **M-SILDENAFIL**.
- **M-SILDENAFIL** ne doit pas être employé par des hommes pour qui l'activité sexuelle est déconseillée.
- Ne prenez pas **M-SILDENAFIL** avec des activateurs de guanylate cyclase, comme le riociguat.

L'ingrédient médicinal :
Citrate de sildénafil.

Les ingrédients non médicinaux :
Cellulose microcristalline, phosphate de calcium dibasique, croscarmellose de sodium, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane, lactose, triacétine, laque d'aluminium bleu FD&C n° 2.

La présentation :
M-SILDENAFIL est disponible en comprimés biconvexes bleus sous forme de losange portant l'inscription 'SIL' d'un côté et '25, 50 ou 100' sur l'autre côté. Chaque comprimé contient du citrate de sildenafil équivalent à 25 mg, 50 mg ou 100 mg de sildenafil.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Ce médicament a été prescrit uniquement pour vous; vous ne devez pas en donner à qui que ce soit. Il pourrait être dangereux pour d'autres personnes, même si elles ont les mêmes symptômes que vous.

Dans les circonstances suivantes, consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre M-SILDENAFIL :

- troubles du cœur (si vous avez des battements irréguliers, faites de l'angine de poitrine, éprouvez des douleurs à la poitrine ou avez déjà fait une crise cardiaque). Si c'est le cas, demandez à votre médecin si vous avez le cœur assez solide pour avoir des rapports sexuels. Si vous ressentez des douleurs thoraciques ou êtes pris d'étourdissements ou de nausées pendant les rapports sexuels, arrêtez-vous. Ne prenez **pas** de dérivés nitrés et obtenez de l'aide médicale sans tarder.
- âge : 65 ans ou plus
- antécédents d'accident vasculaire cérébral
- hypertension ou hypotension artérielle non maîtrisée
- troubles des reins ou du foie
- drépanocytose (anomalie des globules rouges), myélome multiple (cancer de la moelle osseuse) ou leucémie (cancer des globules blancs)
- allergie au sildénafil ou à l'un des ingrédients contenus dans les comprimés M-SILDENAFIL
- déformation du pénis ou maladie de La Peyronie
- antécédents d'une érection pendant plus de 4 heures
- ulcères d'estomac ou tout autre saignement anormal
- maladie oculaire héréditaire rare appelée «rétinopathie pigmentaire»
- baisse temporaire ou perte définitive de la vision dans un œil ou les deux yeux, incluant une affection appelée «neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique» (NOIANA). Le type précis de diminution ou de perte de la vision appelée NOIANA semble se produire rarement lorsqu'il y a une réduction ou un blocage de la circulation sanguine vers le nerf optique. La diminution ou la perte de la vision peut être partielle ou totale et peut survenir dans un œil ou, rarement, dans les deux yeux. Dans certains cas, la vision peut s'améliorer avec le temps, mais, dans d'autres, les effets sont irréversibles. De rares cas de choriorétinopathie séreuse centrale (décollement séreux de la région centrale de la rétine [macula]) ont été rapportés.
- Des cas rares, mais graves, de réactions cutanées (syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse) ont été signalés depuis la mise sur le marché du produit.

L'emploi de **M-SILDENAFIL** n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans, ni chez les femmes.

M-SILDENAFIL ne protège pas contre les maladies transmissibles sexuellement (MTS), y compris l'infection au VIH (sida).

La consommation d'alcool peut faire temporairement obstacle à l'obtention d'une érection.

Les patients devraient savoir comment ils réagissent au médicament avant d'utiliser des machines ou de conduire un véhicule.

Si vous prenez **M-SILDENAFIL** et que vous subissez une baisse temporaire ou une perte définitive de la vision dans un œil ou les deux yeux, arrêtez de prendre le **M-SILDENAFIL** et communiquez avec votre médecin.

Si vous ressentez une douleur à la poitrine pendant ou après l'activité sexuelle, ne prenez **pas** de dérivés nitrés et obtenez de l'aide médicale sans tarder.

Des cas de perte soudaine, partielle ou totale, de l'audition ont été associés à la prise d'inhibiteurs de la PDE5, y compris **M-SILDENAFIL**, dans le cadre des essais cliniques et du programme de pharmacovigilance. On ne sait pas si ces cas étaient directement liés à la prise d'inhibiteurs de la PDE5 ou à d'autres facteurs. Si vous subissez de tels symptômes, cessez de prendre le **M-SILDENAFIL** et communiquez avec votre médecin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous prenez d'autres médicaments, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien. Il peut y avoir interaction entre **M-SILDENAFIL** et certains médicaments. Ne prenez pas **M-SILDENAFIL** avec d'autres médicaments sans l'accord de votre médecin.

Médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec M-SILDENAFIL :

- tous les médicaments contenant des dérivés nitrés, sous quelque forme que ce soit (orale, sublinguale [à laisser fondre sous la langue], timbre transdermique ou produit pour inhalation [vaporisateur]); on trouve les dérivés nitrés dans de nombreux médicaments d'ordonnance utilisés contre l'angine de poitrine (douleur à la poitrine provoquée par une maladie du cœur); vous ne devez pas prendre **M-SILDENAFIL** si vous prenez ce type de médicaments;
- alphabloquants (médicaments prescrits pour les troubles de la prostate ou l'hypertension);
- kétoconazole ou itraconazole (médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques
- érythromycine (médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes);
- ritonavir, saquinavir ou d'autres médicaments contre le VIH;
- cimétidine (médicament utilisé généralement pour traiter les troubles gastriques ou duodénaux).
- Bosentan (médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire, c'est-à-dire une tension élevée dans les vaisseaux sanguins situés entre le coeur et les poumons);
- médicaments contre la dysfonction érectile (Cialis, Levitra, Adcirca et Staxyn);

• autres médicaments contenant du sildénafil (comme Revatio), qui sont utilisés pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire.

Le jus de pamplemousse peut augmenter la quantité de **M-Sildenafil** dans votre sang.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :
Votre médecin peut déterminer la dose qui vous convient le mieux.

Prenez toujours **M-SILDENAFIL** exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien. Il n'est pas recommandé de prendre plus de 100 mg par jour.

Avalez le comprimé avec de l'eau, sans le croquer.

Vous ne devez **pas** prendre plus d'une dose de **M-SILDENAFIL** par jour.

Si vous êtes aux prises avec de graves problèmes touchant le foie ou les reins ou si vous êtes âgé de 65 ans ou plus, il se peut que votre médecin vous prescrive d'abord la dose la plus faible de **M-SILDENAFIL**, soit 25 mg.

Comment optimiser votre traitement par M-SILDENAFIL :
Vous devez prendre **M-SILDENAFIL** environ 30 à 60 minutes avant les relations sexuelles. Vous pouvez avoir des relations sexuelles dans les 30 minutes suivant la prise du médicament et jusqu'à 4 heures après celle-ci. Le délai d'action du produit varie d'un patient à l'autre. N'oubliez pas, **M-SILDENAFIL** n'agit pas qu'en réponse à une stimulation sexuelle.

Vous devriez éviter de boire de l'alcool en quantité excessive, puisque l'alcool peut faire temporairement obstacle à l'obtention d'une érection.

M-SILDENAFIL peut être pris avec ou sans nourriture. Cependant, si vous avez pris un repas à forte teneur en matières grasses, il se peut que le médicament agisse moins rapidement.

M-SILDENAFIL n'agit pas toujours la première fois, ni même chaque fois que vous le prenez. S'il n'agit pas la première fois, essayez de nouveau un autre jour. C'est en utilisant **M-SILDENAFIL** que vous déterminerez dans quelle mesure ce produit est efficace pour vous. Les premières fois que vous l'utilisez, il est possible que vous soyez nerveux. Si, après quelques essais, vous n'obtenez pas les résultats attendus, parlez-en à votre médecin.

Surdosage :
Vous ne devez **pas** prendre plus d'une dose de **M-SILDENAFIL** par jour. Si vous avez pris plus que la quantité permise, communiquez immédiatement avec votre médecin ou un centre antipoison.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme la plupart des médicaments, **M-SILDENAFIL** peut entraîner des effets indésirables. Toutefois, ceux-ci sont habituellement d'intensité légère ou modérée et de courte durée.

Effets indésirables possibles :
• maux de tête, rougeur du visage;
• nausées, vomissements, indigestions, douleur abdominale;
• étourdissements;
• sécheresse ou congestion nasales, ou enflure du nez;
• serrement de la gorge, sécheresse de la bouche, diminution de la sensibilité de la bouche;
• douleur dans les bras ou les jambes, myalgie (douleur musculaire);
• somnolence;
• prolongation des érections.

Si ces effets secondaires ou d'autres effets secondaires non mentionnés ci-dessus persistent ou vous incommodent, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

	Symptômes / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Peu fréquents	**Troubles de l'audition :** Perte soudaine, partielle ou totale, de l'audition		✓	
	Troubles de la vision : altération de la perception des couleurs, hypersensibilité à la lumière, vue brouillée			✓

	Troubles de la vision ou perte soudaine de la vue : diminution ou perte de la vue dans un oeil ou les deux yeux			✓
	Décollement de la rétine : diminution ou perte soudaine de la vue dans un oeil ou les deux yeux			✓
Rare	**Réactions cutanées graves :** éruption cutanée, ampoules, peau qui pèle, douleur			✓
Très rare	**Priapisme**: érection durant plus de 4 heures			✓
Fréquence inconnue	Toux		✓	
	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
	Saignement de nez		✓	
	Effet observé chez les patients qui prennent du citrate de sildénafil pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire : fièvre		✓	
	Essoufflement		✓	
	Crises convulsives, récidive de crises convulsives			✓
	Amnésie globale transitoire : perte de mémoire temporaire		✓	
	Crise cardiaque (infarctus du myocarde) : douleur à la poitrine, essoufflement			✓
	Douleur à la poitrine (angine de poitrine instable)			✓
	Arythmie/ tachycardie, palpitations : battements cardiaques rapides ou irréguliers, accélération de la fréquence cardiaque			✓
	Hypotension (basse pression) : étourdissements, évanouissements, vertiges	✓		
	Accident vasculaire cérébral (hémorragie vasculaire cérébrale) : saignement dans le cerveau, altération de la vue, difficulté à parler, faiblesse d'un côté du corps, étourdissements, troubles de la coordination ou de l'équilibre			
	Accident ischémique transitoire : perte temporaire de la vue, difficulté à parler, faiblesse d'un côté du corps, engourdissement ou picotements (touchant habituellement un seul côté du corps), étourdissements, troubles de la coordination ou de l'équilibre.			✓
	Hémorragie pulmonaire (saignements abondants aux poumons) : écoulement de sang du nez et des voies respiratoires, accompagné d'une difficulté à respirer s'aggravant rapidement, d'une coloration bleue de la peau et, dans les cas graves, de choc)			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de M-SILDENAFIL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conservez le produit dans son emballage, à une température supérieure à 15°C, mais inférieure à 30°C. Ne pas congeler.

- Ne prenez pas **M-SILDENAFIL** passé la date d'expiration figurant sur l'emballage.

Conserver toujours **M-SILDENAFIL** hors de la portée et de la vue des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable que vous croyez associée à l'emploi d'un produit de santé au Programme Canada Vigilance, par un des 3 moyens suivants :

- **Signalez en ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Appelez sans frais au 1-866-234-2345**
- **Complétez le formulaire de signalement de Canada Vigilance et :**
  - Télécopiez sans frais au 1-866-678-6789, ou
  - Postez à :
  - Programme Canada Vigilance
  Santé Canada
  Indice postal 0701E
  Ottawa, ON K1A 0K9

Vous trouverez des étiquettes préaffranchies, le formulaire de signalement de Canada Vigilance et les directives pour signaler une réaction sur le site web Medeffet[MC] Canada : www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements concernant la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue aucun conseil médical.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie de produit complète, préparée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Mantra Pharma Inc. au numéro de téléphone suivant : 450-678-7088.

Date de révision : 28 octobre 2016.