

MONOGRAPHIE

PrSTAXYN®

Comprimés de vardénafile à dissolution orale

10 mg de vardénafile sous forme de chlorhydrate de vardénafile

Norme reconnue

Inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 spécifique du GMP cyclique

Traitement de la dysfonction érectile

Bayer Inc.
2920 Matheson Boulevard East
Mississauga (Ontario)
L4W 5R6
<http://www.bayer.ca>

Date de préparation :
25 février 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 234112

© 2020, Bayer Inc.

® MC voir www.bayer.ca/tm-mc

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
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	17
SURDOSAGE.....	18
TRAITEMENT DU PRIAPISME	18
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
CONSERVATION ET STABILITÉ	25
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	26
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
ESSAIS CLINIQUES	27
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	32
MICROBIOLOGIE.....	40
TOXICOLOGIE	40
RÉFÉRENCES	48
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	51

PrSTAXYN®

Comprimés de vardénafile à dissolution orale

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 : Sommaire des renseignements sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
orale	Comprimé à dissolution orale, 10 mg de vardénafile sous forme de chlorhydrate de vardénafile	<i>Aucun. Une liste complète figure à la rubrique PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT. Aspartame et sorbitol (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Renseignements à donner au patient).</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

STAXYN (comprimés de vardénafile à dissolution orale) est indiqué pour :

- le traitement de la dysfonction érectile (obtention ou maintien difficile ou impossible d'un degré d'érection pénienne suffisant pour permettre une activité sexuelle satisfaisante).

Populations particulières

Femmes enceintes ou qui allaitent : STAXYN n'est pas indiqué chez les femmes. Aucun essai n'a été mené sur l'administration de STAXYN à des femmes enceintes.

Enfants (< 18 ans) : STAXYN n'est pas indiqué chez les personnes de moins de 18 ans.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Une dose initiale de 5 mg de vardénafile sous forme de comprimé pelliculé doit être envisagée chez les patients de 65 ans et plus. Chez des hommes âgés (65 ans et plus), l'ASC du vardénafile a été en moyenne 52 % plus élevée que chez des hommes plus jeunes (18 à 45 ans), mais cette différence n'était pas statistiquement significative (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**). Au cours des essais cliniques sur STAXYN, 360 sujets âgés ont reçu comme seule dose initiale le comprimé à dissolution orale à 10 mg de vardénafile (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, **Populations et affections particulières**, et **ESSAIS CLINIQUES**).

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à STAXYN (comprimés de vardénafile à dissolution orale) ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant. Une liste complète figure à la rubrique **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

- En raison des effets de l'inhibition de la PDE5 sur la voie du monoxyde d'azote/guanosine monophosphate cyclique, les inhibiteurs de la PDE5 peuvent potentialiser les effets hypotensifs des dérivés nitrés. Par conséquent, **l'administration concomitante de STAXYN (comprimés de vardénafil à dissolution orale) et d'un dérivé nitré ou d'un donneur de monoxyde d'azote est contre-indiquée.**

Quand l'administration d'un dérivé nitré est médicalement nécessaire pour sauver un patient à qui STAXYN (comprimés de vardénafil à dissolution orale) a été prescrit, au moins 24 heures doivent s'écouler entre la dernière dose de STAXYN (comprimés de vardénafil à dissolution orale) et l'administration du dérivé nitré. Dans une telle situation, le dérivé nitré ne doit être administré que sous surveillance médicale étroite et une surveillance hémodynamique convenable s'impose.

- L'administration de STAXYN (comprimés de vardénafil à dissolution orale) avec le cobicistat, l'indinavir, le ritonavir, le saquinavir, l'atazanavir, le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine ou la clarithromycine est contre-indiquée, car ces médicaments sont des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP 3A4 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).
- STAXYN (comprimés de vardénafil à dissolution orale) est contre-indiqué chez les patients atteints de dysfonction érectile qui ont déjà présenté un épisode de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIANA) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- L'administration concomitante d'inhibiteurs de la PDE5, y compris STAXYN, et de stimulateurs de la guanylate cyclase, comme le riociguat, est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension ou de syncope pouvant menacer le pronostic vital (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'évaluation de la dysfonction érectile doit comprendre la détermination des causes sous-jacentes possibles, un examen médical et le choix d'un traitement convenable.

Avant de prescrire STAXYN (comprimés de vardénafil à dissolution orale), il est important de prendre note de ce qui suit :

- STAXYN n'a pas été administré à des patients présentant un trouble hémorragique ou un ulcère gastro-duodéal en évolution significatif. STAXYN ne doit donc être administré à de tels patients qu'une fois que les avantages et les risques ont été soupesés avec soin. Chez l'humain, STAXYN est sans effet sur le temps de saignement, qu'il soit pris seul ou en association à l'acide acétylsalicylique (c.-à-d. ASPIRIN®). Des études *in vitro* sur des plaquettes humaines indiquent que le vardénafil n'inhibe pas l'agrégation plaquettaire produite par divers agonistes plaquettaires. Une augmentation légère et liée à la dose des effets antiagrégants d'un donneur de monoxyde d'azote, le nitroprussiate, a été observée après l'administration de doses suprathérapeutiques de vardénafil à des sujets recevant un agoniste plaquettaire. Chez le rat, le temps de saignement produit par l'association d'héparine et de vardénafil n'a pas été différent de celui observé après l'administration d'héparine seule. Cette interaction n'a toutefois pas été étudiée chez l'être humain.

- Les traitements indiqués contre la dysfonction érectile doivent en général être administrés avec prudence aux patients présentant une déformation anatomique du pénis (p. ex. angulation, fibrose caverneuse ou maladie de La Peyronie) ou aux patients qui présentent un trouble pouvant les prédisposer au priapisme (p. ex. anémie drépanocytaire, myélome multiple ou leucémie).

STAXYN n'a pas été étudié chez les patients présentant une maladie du SNC (les comprimés de vardénafil pelliculés ont toutefois été étudiés chez les patients présentant un traumatisme médullaire) ou une inappétence sexuelle, ni chez les patients ayant subi une chirurgie pelvienne (les comprimés de vardénafil pelliculés ont toutefois été étudiés chez les patients ayant subi une prostatectomie préservant les filets nerveux), un traumatisme pelvien ou une radiothérapie.

Dans le cadre de la pharmacovigilance, les cas de perte de vision soudaine ayant un lien temporel avec la prise d'un inhibiteur de la PDE5 ont été rares. On ne sait pas si ces cas étaient directement liés à la prise d'un inhibiteur de la PDE5 ou à d'autres facteurs. Le risque pourrait être plus grand chez les patients qui ont déjà présenté une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIANA).

Appareil cardiovasculaire

Avant de prescrire un traitement quelconque contre la dysfonction érectile, le médecin doit considérer la santé cardiovasculaire du patient, car l'activité sexuelle comporte un certain risque cardiaque. Il ne faut en général administrer aucun traitement contre la dysfonction érectile, y compris STAXYN, aux hommes chez qui l'activité sexuelle est déconseillée en raison de leur santé cardiovasculaire, notamment à ceux qui présentent une hypertension non maîtrisée (tension artérielle > 140/90 mm Hg). Les médecins devraient consulter les recommandations du *Princeton Consensus Panel* (10). Les patients des groupes suivants n'ont pas participé aux essais cliniques :

- patients qui avaient présenté un infarctus du myocarde ou un AVC au cours des six derniers mois
- patients présentant une angine de poitrine instable ou une ischémie myocardique aiguë
- patients présentant des arythmies non maîtrisées, une hypotension (< 90/50 mm Hg) ou une hypertension non maîtrisée (> 170/110 mm Hg)
- patients qui avaient présenté une hypotension orthostatique symptomatique au cours des six derniers mois.

STAXYN a des propriétés vasodilatatrices qui peuvent produire des baisses légères et passagères de la tension artérielle. Les patients qui présentent une obstruction de la chambre de chasse, par exemple une sténose aortique et une cardiomyopathie obstructive, peuvent être sensibles à l'action des vasodilatateurs, y compris les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5.

Quand un patient prend un alpha-bloquant, il ne faut lui prescrire STAXYN que si le traitement par l'alpha-bloquant est stable.

Pour amorcer le traitement chez un patient qui prend un alpha-bloquant, il faut prescrire la plus faible dose de vardénafil, soit 5 mg, sous forme de comprimé pelliculé. Il ne faut pas utiliser STAXYN pour amorcer le traitement chez un patient qui prend un alpha-bloquant.

Allongement congénital et acquis de l'espace QT

Au cours d'une étude sur l'effet du vardénafil sur l'espace QT chez 59 hommes en bonne santé, des

doses thérapeutiques (comprimé pelliculé à 10 mg) et suprathérapeutiques (80 mg sous forme de comprimés pelliculés) de vardénafil ont produit des augmentations minimales de l'espace QTc (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**). Une étude de pharmacovigilance ayant évalué l'effet de l'association du vardénafil à un médicament ayant un effet comparable sur l'espace QT (400 mg de gatifloxacine) a révélé que l'association médicamenteuse produisait un effet additif sur l'espace QT par rapport à l'un ou l'autre médicament administré seul (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**). Ces observations doivent influencer sur les décisions cliniques quand on prescrit STAXYN à des patients qui ont des antécédents connus d'allongement de l'espace QT ou qui prennent des médicaments qui allongent l'espace QT. Les patients qui présentent un allongement congénital de l'espace QT (syndrome du QT long) et ceux qui prennent un antiarythmique de classe IA (p. ex. quinidine et procainamide) ou de classe III (p. ex. amiodarone et sotalol) ne doivent pas prendre STAXYN.

Foie

STAXYN n'est pas indiqué pour amorcer le traitement chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). Chez ces patients, on recommande une dose initiale de 10 mg de vardénafil sous forme de comprimé pelliculé. Chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) qui avaient reçu 10 mg de vardénafil sous forme de comprimé pelliculé, la clairance du vardénafil a été réduite, ce qui a augmenté d'un facteur de 1,2 l'ASC et la concentration maximale (C_{max}) par rapport à des sujets en bonne santé. Chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) qui avaient reçu 10 mg de vardénafil sous forme de comprimé pelliculé, la clairance du vardénafil a été réduite, ce qui a augmenté l'ASC d'un facteur de 2,6 et la C_{max} d'un facteur de 2,3 par rapport à des volontaires de sexe masculin en bonne santé.

Les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ne doivent pas prendre STAXYN.

En présence d'une insuffisance hépatique modérée, on recommande une dose initiale de 5 mg de vardénafil sous forme de comprimé pelliculé, dose qui peut par la suite être augmentée jusqu'à concurrence de 10 mg sous forme de comprimé pelliculé, selon la tolérabilité et l'efficacité (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Il n'y a pas de données issues d'études cliniques contrôlées sur l'efficacité et l'innocuité de STAXYN en présence d'une insuffisance hépatique grave; son administration ne peut donc être recommandée avant que d'autres données soient obtenues.

Œil

Il n'y a pas de données issues d'études cliniques contrôlées sur l'efficacité et l'innocuité de STAXYN en présence de troubles héréditaires dégénératifs connus de la rétine tels que la rétinite pigmentaire; son administration ne peut donc être recommandée avant que d'autres données soient obtenues.

Le médecin doit dire au patient de ne plus prendre aucun inhibiteur de la PDE5, y compris STAXYN, et d'obtenir des soins médicaux en cas de perte soudaine de la vision dans un œil ou dans les deux yeux, celle-ci pouvant être un signe de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIANA), trouble rare causant une baisse de la vision, dont une perte permanente de la vision, qui a été signalé

dans de rares cas dans le cadre de la pharmacovigilance en lien temporel avec la prise de tous les inhibiteurs de la PDE5. Selon la littérature, l'incidence annuelle de la NOIANA est de 2,5 à 11,8 cas pour 100 000 personnes chez les hommes de 50 ans et plus.

On a mené une étude observationnelle cas-croisée pour comparer le risque de NOIANA quand un médicament de la classe des inhibiteurs de la PDE5 était pris immédiatement avant l'apparition de la NOIANA (dans un délai de cinq demi-vies) par rapport à un autre moment dans le passé. Les résultats donnent à penser que le risque de NOIANA est environ deux fois plus grand, soit de 2,15 (IC de 95 % de 1,06 à 4,34). Une étude semblable a donné à peu près le même résultat, soit un risque d'environ 2,27 (IC de 95 % de 0,99 à 5,20). D'autres facteurs de risque de NOIANA, tels que la présence d'une petite papille optique (« *crowded* » *disc*), pourraient avoir contribué à la survenue de la NOIANA au cours de ces études.

Ni les rares cas signalés au cours de la pharmacovigilance ni le lien entre la prise d'un inhibiteur de la PDE5 et la NOIANA au cours d'études observationnelles ne confirment l'existence d'un rapport de causalité entre la prise d'un inhibiteur de la PDE5 et la NOIANA (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Le médecin doit se demander si la prise d'un inhibiteur de la PDE5 pourrait avoir des effets néfastes quand des facteurs de risque de NOIANA sous-jacents sont présents chez un patient. Le risque de NOIANA est plus élevé chez les personnes qui ont déjà présenté une NOIANA. Les inhibiteurs de la PDE5, y compris STAXYN, doivent donc être utilisés avec prudence chez ces patients et seulement si les avantages escomptés l'emportent sur les risques. On considère en outre que chez les personnes ayant une petite papille optique (« *crowded* » *optic disc*), le risque de NOIANA est plus grand que dans la population générale, mais on n'a pas assez de données probantes pour recommander le dépistage de ce trouble rare chez les utilisateurs potentiels des inhibiteurs de la PDE5, y compris STAXYN.

Oreille

Dans le cadre d'études de pharmacovigilance et d'essais cliniques, on a signalé quelques cas de perte auditive soudaine, partielle ou totale, à la suite de l'administration d'inhibiteurs de la PDE5, y compris le vardénafil. On a signalé que la perte auditive, parfois accompagnée d'acouphènes et d'étourdissements, avait un lien temporel avec la prise d'inhibiteurs de la PDE5, y compris le vardénafil. Dans certains des cas, on a noté la présence de troubles médicaux et d'autres facteurs qui auraient pu également jouer un rôle dans la survenue de cet effet indésirable. Dans bon nombre des cas, les renseignements concernant le suivi médical étaient limités. Il est impossible de déterminer si ces manifestations sont directement liées à la prise d'un inhibiteur de la PDE5 ou à d'autres facteurs (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation** et **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**). En cas de perte auditive soudaine partielle ou totale, le médecin doit recommander au patient de cesser l'utilisation de STAXYN et d'obtenir rapidement des soins médicaux.

Rein

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose chez les insuffisants rénaux. En présence d'une insuffisance rénale légère, modérée ou grave, les paramètres pharmacocinétiques du vardénafil ont été semblables à ceux observés dans des groupes témoins composés de sujets ayant une fonction rénale normale. Les paramètres pharmacocinétiques du vardénafil n'ont pas été évalués chez les patients en dialyse.

Il n'y a pas de données issues d'études cliniques contrôlées sur l'efficacité et l'innocuité de STAXYN

en présence d'une insuffisance rénale au stade ultime exigeant une dialyse; son administration ne peut donc être recommandée avant que d'autres données soient obtenues.

Fonction sexuelle/reproduction

Risque de priapisme

La prise d'un inhibiteur de la PDE5, y compris le vardénafil, a dans de rares cas causé des érections durant plus de quatre heures et un priapisme (érections douloureuses durant plus de six heures). L'incidence du priapisme peut augmenter quand les inhibiteurs de la PDE5 sont associés à des injections intrapénienues de médicaments vasoactifs ou à d'autres médicaments associés à un risque connu de priapisme. S'il présente une érection qui dure plus de quatre heures, le patient doit consulter un médecin sans tarder. Si le priapisme n'est pas immédiatement traité, il peut causer des lésions du tissu pénien ou une impuissance permanente (voir **TRAITEMENT DU PRIAPISME**).

STAXYN doit être administré avec prudence aux patients qui présentent une déformation anatomique du pénis (p. ex. angulation, fibrose caverneuse ou maladie de La Peyronie) ou un trouble pouvant les prédisposer au priapisme (p. ex. anémie drépanocytaire, myélome multiple ou leucémie).

Association à d'autres médicaments contre la dysfonction érectile

L'innocuité et l'efficacité de l'association de STAXYN et d'autres médicaments pour le traitement de la dysfonction érectile n'ont pas été étudiées. L'administration de telles associations n'est donc pas recommandée.

Renseignements à donner au patient

Le médecin doit dire au patient que STAXYN est contre-indiqué en association à un dérivé nitré organique pris de façon régulière ou intermittente. Le patient doit savoir que la prise concomitante de vardénafil et d'un dérivé nitré peut causer une baisse soudaine de la tension artérielle, des étourdissements, une syncope, une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.

En cas de perte auditive soudaine partielle ou totale, le médecin doit recommander au patient de cesser de prendre STAXYN ou tout autre inhibiteur de la PDE5 et d'obtenir rapidement des soins médicaux. On a signalé que la perte auditive, parfois accompagnée d'acouphènes et d'étourdissements, avait un lien temporel avec la prise d'inhibiteurs de la PDE5, y compris le vardénafil. Il est impossible de déterminer si ces manifestations sont directement liées à la prise d'un inhibiteur de la PDE5 ou à d'autres facteurs (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Le médecin doit considérer le risque cardiaque associé à l'activité sexuelle chez un patient qui présente une maladie cardiovasculaire. Si un patient présente des symptômes au début de l'activité sexuelle, il faut lui dire d'y mettre un terme et de signaler les symptômes à son médecin.

Le médecin doit parler au patient de la prise convenable de STAXYN et de ses bienfaits possibles. Le patient doit savoir que STAXYN ne produit une érection qu'en présence de stimulation sexuelle. Le médecin doit dire au patient de prendre STAXYN environ 45 à 90 minutes avant l'activité sexuelle et de ne pas dépasser la dose recommandée. Le patient doit communiquer avec son médecin pour lui demander de modifier la dose du médicament s'il n'est pas satisfait de la qualité de ses érections ou s'il présente un effet indésirable, car il y a des comprimés pelliculés qui contiennent des concentrations différentes de vardénafil. Le patient doit savoir qu'il est important que son médecin connaisse tous les

médicaments qui lui ont été prescrits, y compris STAXYN. Le médecin doit dire au patient que la prise concomitante d'un inhibiteur de la PDE5, y compris STAXYN, et d'un alpha-bloquant peut dans certains cas causer une hypotension symptomatique. Le traitement par un inhibiteur de la PDE5 ne doit être amorcé que si l'état du patient est stabilisé par l'alpha-bloquant. Il faut dire aux patients traités par la tamsulosine qu'ils peuvent prendre le vardénafil en tout temps. Chez les patients traités par d'autres alpha-bloquants, il doit y avoir un intervalle entre la prise de l'alpha-bloquant et celle du vardénafil. Quand un patient prend déjà une dose optimale de vardénafil, le traitement par un alpha-bloquant doit être amorcé à la plus faible dose. L'augmentation graduelle de la dose de l'alpha-bloquant peut être associée à une réduction supplémentaire de la tension artérielle chez les patients qui prennent un inhibiteur de la PDE5, y compris le vardénafil. Il faut dire aux patients qu'une fois le traitement concomitant stable, la dose de vardénafil peut être augmentée si nécessaire et s'ils tolèrent une telle augmentation. Il faut savoir que les comprimés à dissolution orale STAXYN (vardénafil) ne sont présentés qu'en une seule dose. Si un patient doit recevoir une dose différente, on doit lui prescrire les comprimés de vardénafil pelliculés (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Le médecin doit aussi dire au patient que des troubles de l'érection, y compris des érections durant plus de quatre heures et un priapisme, ont été associés aux inhibiteurs de la PDE5, y compris le vardénafil. Les patients qui présentent des érections qui durent quatre heures ou plus doivent consulter un médecin sans tarder. Si le priapisme n'est pas immédiatement traité, il peut causer des lésions du tissu pénien ou une impuissance permanente. L'incidence du priapisme peut augmenter quand les inhibiteurs de la PDE5, y compris STAXYN, sont associés à des injections intrapéniennes d'un médicament vasoactif (p. ex. CAVERJECT^{MC}).

STAXYN doit être administré avec prudence aux patients qui présentent un trouble pouvant les prédisposer au priapisme (p. ex. anémie drépanocytaire, myélome multiple ou leucémie) ou une déformation anatomique du pénis (p. ex. angulation, fibrose caverneuse ou maladie de La Peyronie).

La neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIANA) a rarement été signalée dans le cadre de la pharmacovigilance en association aux inhibiteurs de la PDE5, y compris le vardénafil. Avant de prescrire STAXYN, le médecin doit discuter avec le patient du risque accru de NOIANA. En cas de baisse ou de perte soudaine de la vision dans un œil ou dans les deux yeux après la prise de STAXYN, le patient doit communiquer sans tarder avec son médecin.

STAXYN ne confère aucune protection contre les maladies sexuellement transmissibles. Il faut parler aux patients des mesures qu'ils doivent prendre pour se protéger contre les maladies sexuellement transmissibles, y compris l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Aspartame : STAXYN contient de l'aspartame, une source de phénylalanine pouvant être nuisible chez les personnes qui présentent une phénylcétonurie.

Sorbitol : STAXYN contient du sorbitol. Les patients qui présentent une intolérance au fructose, rare maladie héréditaire, ne doivent pas prendre STAXYN.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Comprimés à dissolution orale

À l'échelle mondiale, STAXYN (comprimés de vardénafil à dissolution orale) a été administré à 355 patients au cours des essais cliniques. Les effets indésirables les plus souvent signalés au cours du traitement par STAXYN ont été les suivants : maux de tête (14,4 % par rapport à 1,8 % avec le placebo), bouffées congestives (7,6 % par rapport à 0,6 % avec le placebo), congestion nasale (3,1 % par rapport à 0,3 % avec le placebo), dyspepsie (2,8 % par rapport à 0,0 % avec le placebo), étourdissements (2,3 % par rapport à 0,0 % avec le placebo) et maux de dos (2,0 % par rapport à 0,3 % avec le placebo). Les effets indésirables signalés avec STAXYN ont été comparables à ceux du comprimé de vardénafil pelliculé.

Réactions indésirables au médicament 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.

Au cours des essais cliniques contrôlés par placebo, les effets indésirables qui figurent dans le [Tableau 2](#) ont été signalés par les patients prenant STAXYN conformément aux recommandations.

Tableau 2 : Effets indésirables signalés par au moins 1 % des patients traités par STAXYN et ayant été plus fréquents qu'avec un placebo au cours des essais contrôlés par placebo sur STAXYN à 10 mg

	STAXYN N = 355 (%)	Placebo N = 340 (%)
Troubles cardiaques Extrasystoles supraventriculaires	1,1	0,9
Troubles gastro-intestinaux Diarrhée Dyspepsie	1,7 2,8	0,9 0,0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif Maux de dos Spasmes musculaires	2,0 1,1	0,3 0,6
Troubles du système nerveux Étourdissements Maux de tête	2,3 14,4	0,0 1,8
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux Congestion nasale	3,1	0,3
Troubles vasculaires Bouffées congestives	7,6	0,6

Réactions indésirables au médicament moins courantes au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les réactions indésirables au médicament suivantes sont survenues chez moins de 1 % des patients ayant reçu STAXYN au cours de tous les essais cliniques.

Troubles cardiaques : bloc de branche, palpitations

Troubles oculaires : diplopie, trouble oculaire, irritation des yeux, douleur oculaire, prurit oculaire, hyperémie oculaire, vue brouillée

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale (haute), sécheresse de la bouche, dysphagie

Troubles généraux et du point d'administration : asthénie, douleur thoracique, fatigue, sensation de chaleur

Investigations : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la fréquence cardiaque

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : myalgie

Troubles du système nerveux : paresthésie

Troubles rénaux et urinaires : polyurie

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : prostatite

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : sécheresse de la gorge, rhinorrhée

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : hyperhidrose, réaction de photosensibilisation, prurit, rash

Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation

Un infarctus du myocarde (IM) ayant un lien temporel avec la prise de vardénafil et l'activité sexuelle a été signalé, mais il est impossible de déterminer si l'IM est directement lié au vardénafil, à l'activité sexuelle, à une maladie cardiovasculaire sous-jacente ou à une association de ces facteurs.

Au cours de la pharmacovigilance sur d'autres médicaments de la classe des inhibiteurs de la PDE5, les effets indésirables graves suivants ayant un lien temporel avec la prise de ces médicaments ont été signalés : accommodation anormale, vision anormale, amnésie, anxiété, hémorragie cardiovasculaire, hémorragie cérébrovasculaire, baisse de la vision, hématomèse, hématurie, hémorragie intra-oculaire, hémorragie pulmonaire, convulsions, mort subite d'origine cardiaque, perte de vision temporaire et arythmie ventriculaire.

On a signalé des cas de perte auditive soudaine, partielle ou totale, en lien temporel avec l'utilisation d'inhibiteurs de la PDE5, y compris le vardénafil. Dans certains cas, on a noté la présence de troubles médicaux et d'autres facteurs qui auraient pu également jouer un rôle dans la survenue de cet effet indésirable. Dans bon nombre des cas, les renseignements concernant le suivi médical étaient limités. Il est impossible de déterminer si cette manifestation est directement liée à la prise de vardénafil, à la présence de facteurs de risque sous-jacents de perte auditive, à une association de ces facteurs ou à d'autres facteurs (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, RÉACTIONS INDÉSIRABLES** et **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**).

Sens classiques : neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique, occlusion de la veine rétinienne, anomalie du champ visuel.

La neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIANA) a rarement été signalée dans le cadre de la pharmacovigilance en association aux inhibiteurs de la PDE5, y compris le vardénafil. On a mené deux études observationnelles cas-croisées pour évaluer le risque de NOIANA après la prise d'un médicament de la classe des inhibiteurs de la PDE5. Les résultats donnent à penser que le risque de NOIANA est environ deux fois plus grand. Toutefois, on n'a pas confirmé qu'il y avait un rapport de

causalité entre la prise d'un inhibiteur de la PDE5 et la NOIANA (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

- En raison des effets de l'inhibition de la PDE5 sur la voie du monoxyde d'azote/guanosine monophosphate cyclique, les inhibiteurs de la PDE5 peuvent potentialiser les effets hypotensifs des dérivés nitrés. Par conséquent, **l'administration concomitante de STAXYN (comprimés de vardénafil à dissolution orale) et d'un dérivé nitré ou d'un donneur de monoxyde d'azote est contre-indiquée.**

Quand l'administration d'un dérivé nitré est médicalement nécessaire pour sauver un patient à qui STAXYN (comprimés de vardénafil à dissolution orale) a été prescrit, au moins 24 heures doivent s'écouler entre la dernière dose de STAXYN (comprimés de vardénafil à dissolution orale) et l'administration du dérivé nitré. Dans une telle situation, le dérivé nitré ne doit être administré que sous surveillance médicale étroite et une surveillance hémodynamique convenable s'impose.

- L'administration de STAXYN (comprimés de vardénafil à dissolution orale) avec le cobicistat, l'indinavir, le ritonavir, le saquinavir, l'atazanavir, le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine ou la clarithromycine est contre-indiquée, car ces médicaments sont des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP 3A4 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).
- L'administration concomitante d'inhibiteurs de la PDE5, y compris STAXYN, et de stimulateurs de la guanylate cyclase, comme le riociguat, est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension ou de syncope pouvant menacer le pronostic vital (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Aperçu

Inhibiteurs du CYP 3A4 : Le vardénafil est surtout métabolisé par les enzymes hépatiques, par l'entremise de l'isoforme 3A4 du cytochrome P₄₅₀, mais les isoformes CYP 3A5 et CYP 2C contribuent quelque peu à son métabolisme. Les inhibiteurs de ces enzymes peuvent donc réduire la clairance du vardénafil. L'administration concomitante de STAXYN et du cobicistat, de l'indinavir, du ritonavir, du saquinavir, de l'atazanavir, du kétoconazole et de l'itraconazole est contre-indiquée, car ces médicaments sont de puissants inhibiteurs du CYP 3A4 (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Antihypertenseurs : La possibilité d'augmentation de l'effet hypotensif des antihypertenseurs par le vardénafil a été examinée au cours d'une étude de pharmacologie clinique et d'essais cliniques contrôlés par placebo.

L'administration concomitante de vardénafil (comprimé pelliculé à 20 mg) et de nifédipine à libération lente (30 mg ou 60 mg une fois par jour contre l'hypertension artérielle) n'a pas modifié l'ASC et la C_{max} relatives de la nifédipine, médicament qui est métabolisé par le CYP 3A4. Par rapport au placebo, le vardénafil (comprimé pelliculé à 20 mg) a produit des réductions additionnelles moyennes de 5,9 mm Hg de la tension artérielle systolique en décubitus et de 5,2 mm Hg de la tension artérielle diastolique en décubitus.

Au cours des études contrôlées par placebo portant sur 5, 10 et 20 mg de vardénafil (sous forme de comprimés pelliculés), un total de 41 % des patients recevant le placebo et de 42 % des patients recevant le vardénafil ont pris au moins un antihypertenseur pendant le traitement par le médicament à l'étude. Les principales classes d'antihypertenseurs étaient représentées, soit les inhibiteurs calciques (n = 353), les inhibiteurs de l'ECA (n = 650), les bêta-bloquants (n = 346), les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine (n = 188) et les diurétiques (n = 312). Une analyse de ces données n'a pas fait ressortir de différence entre les patients prenant le vardénafil et un antihypertenseur et ceux prenant le vardénafil mais pas d'antihypertenseur pour ce qui est de l'ensemble des effets indésirables, des effets indésirables cardiovasculaires ou des abandons du traitement en raison d'effets indésirables.

Riociguat : Des modèles animaux ont montré qu'il y avait un effet hypotenseur systémique additif quand le sildénafil ou le vardénafil était associé au riociguat. L'augmentation de la dose de sildénafil ou de vardénafil a produit une baisse plus que proportionnelle de la tension artérielle systémique dans certains cas. Au cours d'une étude exploratoire, des doses uniques de riociguat administrées à des patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) qui étaient traités par le sildénafil ont montré que les effets hémodynamiques étaient additifs. On a observé un taux élevé d'abandon du traitement, surtout attribuable à l'hypotension, chez les patients souffrant d'HAP qui recevaient une association de sildénafil et de riociguat par rapport à ceux qui recevaient le sildénafil seul.

L'utilisation concomitante de STAXYN et du riociguat, un stimulateur de la guanylate cyclase soluble, est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Alcool : La pharmacocinétique du vardénafil n'a pas été modifiée par l'alcool et la pharmacocinétique de l'alcool n'a pas été modifiée par le vardénafil. La prise de vardénafil (comprimé pelliculé à 20 mg) avec de l'alcool ne produit pas d'effets additifs sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque et le temps de saignement par rapport à la prise d'un placebo avec de l'alcool.

Androgènes, antiandrogènes pertinents : Le vardénafil n'a pas été étudié chez des patients recevant une androgénothérapie substitutive ou un antiandrogène.

Substrat de la gp-P : Les données *in vitro* donnent à penser que les effets du vardénafil sur des substrats de la gp-P plus sensibles que la digoxine, tels que le dabigatran, ne peuvent être exclus.

Interactions médicament-médicament

Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
Dérivés nitrés et donneurs de monoxyde d'azote	EC	Potentialisation des effets hypotenseurs des dérivés nitrés sublinguaux pris 1 et 4 heures après une dose de 20 mg de vardénafil (comprimé pelliculé) chez des sujets	La potentialisation des effets hypotenseurs des dérivés nitrés chez les patients présentant une cardiopathie ischémique n'ayant pas été évaluée, l'administration concomitante de STAXYN et d'un dérivé

Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
		d'âge moyen en bonne santé. Cet effet n'a pas été observé quand la dose 20 mg de vardénafile (comprimé pelliculé) avait été prise 24 heures avant la NTG.	nitré est contre-indiquée chez eux (voir CONTRE-INDICATIONS).
Puissants inhibiteurs du CYP 3A4	EC/T	Réduction possible de l'élimination du vardénafile.	L'administration concomitante de STAXYN et du cobicistat, de l'indinavir, du ritonavir, du saquinavir, de l'atazanavir, du kétoconazole et de l'itraconazole est contre-indiquée, car ces médicaments sont de puissants inhibiteurs du CYP 3A4 (voir CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Étéxilate de dabigatran	T	La comparaison de la digoxine et du dabigatran en tant que substrats-sondes cliniques de la gp-P a montré que le dabigatran était un substrat plus sensible de la gp-P.	Les données <i>in vitro</i> donnent à penser que les effets du vardénafile sur des substrats de la gp-P plus sensibles que la digoxine, tels que le dabigatran, ne peuvent être exclus.
Érythromycine	EC	L'érythromycine (500 mg tid), a multiplié par quatre l'ASC et par trois la C _{max} produites par l'administration de vardénafile (comprimé pelliculé à 5 mg) à des volontaires en bonne santé.	L'administration concomitante de STAXYN et de l'érythromycine est contre-indiquée, car ce médicament est un inhibiteur modéré du CYP 3A4 (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Clarithromycine	T	L'effet devrait être semblable à celui de l'érythromycine.	L'administration concomitante de STAXYN et de la clarithromycine est contre-indiquée, car ce médicament est un inhibiteur modéré du CYP 3A4 (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Gatifloxacine	EC	Une augmentation de l'espace QT corrigé selon la formule de Fridericia (Q-TcF) a été observée avec l'administration concomitante de 10 mg de vardénafile et de 400 mg de gatifloxacine. L'effet conjugué sur l'espace QTcF semble être petit (estimation ponctuelle : 4 ms; intervalle de confiance de 90 % de 1 à 6 ms) et additif par rapport à l'un ou l'autre médicament administré seul.	La portée clinique de ces modifications de l'espace QT est inconnue. Les patients qui présentent un allongement congénital de l'espace QT (syndrome du QT long) et ceux qui prennent un antiarythmique de classe IA (p. ex. quinidine et procaïnamide) ou de classe III (p. ex. amiodarone et sotalol) ne doivent pas prendre STAXYN (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).
Cimétidine	EC	Pas d'effet sur l'ASC et la C _{max} produites par 20 mg de vardénafile (comprimé pelliculé) chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé qui avaient aussi reçu 400 mg b.i.d. de cimétidine.	La cimétidine, inhibiteur non spécifique du CYP 3A4, n'a pas d'interactions avec le vardénafile.

Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
Antagoniste des récepteurs alpha-adrénergiques	EC	En raison des effets vasodilatateurs des alpha-bloquants et du vardénafil, l'administration concomitante de vardénafil et d'un alpha-bloquant peut causer une hypotension symptomatique chez certains patients.	Il ne faut pas utiliser STAXYN pour amorcer le traitement chez un patient qui prend un alpha-bloquant. Quand un patient prend déjà une dose optimale de vardénafil, le traitement par un alpha-bloquant doit être amorcé à la plus faible dose. L'augmentation graduelle de la dose de l'alpha-bloquant peut être associée à une réduction supplémentaire de la tension artérielle chez les patients qui prennent un inhibiteur de la PDE5, y compris le vardénafil. Il faut dire aux patients qu'une fois que le traitement concomitant est stable, la dose de vardénafil peut être augmentée si nécessaire et s'ils tolèrent une telle augmentation (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il faut savoir que STAXYN (vardénafil) n'est présenté qu'en comprimés à dissolution orale à 10 mg. Si un patient doit recevoir une dose différente, on doit lui prescrire les comprimés de vardénafil pelliculés.
Warfarine	EC	La warfarine, qui est métabolisée par le CYP 2C9, n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de vardénafil. L'administration concomitante de warfarine (25 mg) et de vardénafil (comprimé pelliculé à 20 mg) n'a pas modifié l'activité pharmacocinétique et pharmacodynamique de la warfarine.	Aucune interaction ayant une portée clinique avec STAXYN.
Glibenclamide	EC	L'ASC et la C _{max} du glibenclamide n'ont pas été modifiées par l'administration concomitante de vardénafil (comprimé pelliculé à 20 mg). La pharmacocinétique du vardénafil n'a pas semblé être modifiée par l'administration concomitante de glibenclamide (3,5 mg une fois par jour), médicament métabolisé par le CYP 3A4.	Aucune interaction ayant une portée clinique avec STAXYN.
Digoxine	EC	La digoxine (0,375 mg une fois par jour) n'a pas modifié les concentrations plasmatiques de vardénafil. À l'état d'équilibre, la pharmacocinétique de la digoxine n'a pas été modifiée par l'administration concomitante de vardénafil	Aucune interaction ayant une portée clinique avec STAXYN.

Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
		(comprimé pelliculé à 20 mg).	
Antiacides (hydroxyde de magnésium/hydroxyde d'aluminium – MAALOX®)	EC	Une dose unique de MAALOX® n'a pas eu d'effet sur l'ASC et la C _{max} du vardénafil.	Aucune interaction ayant une portée clinique avec STAXYN.
Antagonistes des récepteurs H ₂ Ranitidine	EC	L'ASC et la C _{max} du vardénafil n'ont pas été modifiées par l'administration concomitante de ranitidine (150 mg b.i.d.).	Aucune interaction ayant une portée clinique avec STAXYN.
Acide acétylsalicylique (AAS) ASPIRIN®	EC	Le vardénafil (comprimés pelliculés à 10 et 20 mg) n'a pas accentué l'augmentation du temps de saignement produite par ASPIRIN® (deux comprimés à 81 mg une fois par jour).	Aucune interaction ayant une portée clinique avec STAXYN.
Nifédipine	EC	L'administration concomitante de vardénafil (comprimé pelliculé à 20 mg) et de nifédipine à libération lente (30 mg ou 60 mg une fois par jour contre l'hypertension artérielle) n'a pas modifié l'ASC et la C _{max} relatives de la nifédipine, médicament qui est métabolisé par le CYP 3A4. Par rapport au placebo, le vardénafil (comprimé pelliculé à 20 mg) a produit des réductions additionnelles moyennes de 5,9 mm Hg de la tension artérielle systolique en décubitus et de 5,2 mm Hg de la tension artérielle diastolique en décubitus.	Aucune interaction ayant une portée clinique avec STAXYN.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Interactions médicament-aliment

Le jus de pamplemousse, faible inhibiteur du métabolisme médié par le CYP 3A4 dans la paroi intestinale, peut produire de légères augmentations des concentrations plasmatiques de vardénafil. Les personnes traitées par STAXYN doivent éviter de boire du jus de pamplemousse. La prise d'un repas riche en matières grasses peut retarder le t_{max} d'une heure (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Interactions médicament-herbe médicinale

On n'a pas déterminé si le médicament avait des interactions avec les produits à base d'herbes médicinales.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

On n'a pas déterminé si le médicament avait des effets sur les résultats des épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

L'effet du vardénafil n'est pas modifié par des quantités modérées d'alcool (0,5 g/kg de poids corporel, soit environ 3,4 onces liquides d'alcool à 40 % chez une personne de 70 kg). L'obtention d'une érection exige une stimulation sexuelle.

Le patient doit placer le comprimé STAXYN (comprimés de vardénafil à dissolution orale) sur la langue et le laisser se dissoudre. Le comprimé doit être pris seul, sans nourriture ni liquide, dès qu'il est retiré de son alvéole. STAXYN peut être pris avant ou après un repas.

Les études de bioéquivalence ont montré que STAXYN n'était pas bioéquivalent au comprimé de vardénafil pelliculé à 10 mg. Il ne faut donc pas traiter STAXYN comme s'il était équivalent au comprimé de vardénafil pelliculé à 10 mg, soit comme s'il était interchangeable avec ce comprimé (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, **Pharmacocinétique**).

Quand une dose inférieure ou supérieure de vardénafil est nécessaire, il faut prescrire les comprimés de vardénafil pelliculés.

Dose recommandée et réglage de la posologie

La dose initiale recommandée de STAXYN est de 10 mg par voie orale entre 45 et 90 minutes avant l'activité sexuelle. L'activité sexuelle peut commencer jusqu'à huit heures après la prise de STAXYN. La dose maximale recommandée de STAXYN est de 10 mg (un comprimé à dissolution orale à 10 mg) une fois par jour (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Personnes âgées : Une dose initiale de 5 mg de vardénafil sous forme de comprimé pelliculé doit être envisagée chez les patients de 65 ans et plus. Chez des hommes âgés (65 ans et plus), l'ASC du vardénafil a été en moyenne 52 % plus élevée que chez des hommes plus jeunes (18 à 45 ans), mais cette différence n'était pas statistiquement significative (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**). Au cours des essais cliniques sur STAXYN, 360 sujets âgés ont reçu comme seule dose initiale le comprimé à dissolution orale à 10 mg de vardénafil (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Chez des personnes âgées (65 ans et plus) qui prenaient STAXYN, l'ASC et la C_{max} du vardénafil ont respectivement été de 31 à 39 % et de 16 à 21 % plus élevées que chez des patients de 45 ans et moins. Chez des patients de 45 ans et moins et de 65 ans et plus, la prise d'un comprimé orodispersible à 10 mg une fois par jour pendant dix jours n'a pas produit d'accumulation de vardénafil dans le plasma. Il n'y a pas eu de différences globales quant à l'innocuité et à l'efficacité de STAXYN entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes au cours des essais cliniques contrôlés par placebo.

Insuffisants hépatiques : STAXYN n'est pas indiqué pour amorcer le traitement chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). Chez ces patients, on recommande une dose initiale de 10 mg de vardénafil sous forme de comprimé pelliculé. Chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), la clairance du vardénafil a été réduite, ce qui a augmenté d'un facteur de 1,2 l'ASC et la concentration maximale

(C_{max}) par rapport à des sujets en bonne santé. La clairance du vardénafilest réduite chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée. Les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ne doivent pas prendre STAXYN. Le vardénafilest n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie.**)

Insuffisants rénaux : Il n'est pas nécessaire de modifier la dose en présence d'une insuffisance rénale légère, modérée ou grave. Le vardénafilest n'a pas été évalué chez les patients en dialyse.

SURDOSAGE

Des doses quotidiennes uniques de vardénafilest sous forme de comprimés pelliculés de jusqu'à 80 mg ont été bien tolérées chez des volontaires de sexe masculin en bonne santé et n'ont pas produit d'effets indésirables graves. L'administration de 40 mg de vardénafilest sous forme de comprimés pelliculés une fois par jour a produit de légers effets indésirables, et l'administration de 40 mg de vardénafilest sous forme de comprimés pelliculés deux fois par jour a, dans certains cas, produit des maux de dos graves. Aucun effet toxique musculaire ou neurologique n'a été observé.

En cas de surdosage, il faut prendre les mesures d'appoint standard au besoin. On ne croit pas que la dialyse rénale peut accélérer la clairance, car le vardénafilest est fortement lié aux protéines plasmatiques et son élimination urinaire n'est pas importante.

Pour la prise en charge des cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison régional.

TRAITEMENT DU PRIAPISME

Le professionnel de la santé doit dire au patient que de rares cas d'érections durant plus de quatre heures et de priapisme (érections douloureuses durant plus de six heures) ont été signalés avec les médicaments de cette classe. S'il présente une érection qui dure plus de quatre heures, le patient doit consulter un médecin sans tarder. Si le priapisme n'est pas immédiatement traité, il peut causer des lésions du tissu pénien ou une impuissance permanente.

Protocoles de détumescence

1. Aspirer de 40 à 60 mL de sang du corps caverneux gauche ou droit à l'aide d'un dispositif de prélèvement sanguin Vacutainer et d'un tube. La détumescence est souvent obtenue pendant l'aspiration du sang. Si l'érection persiste, appliquer de la glace pendant 20 minutes. Si la première démarche échoue, essayer la deuxième.
2. Demander au patient de se coucher 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 (50 à 100 µg) de la solution dans un des corps caverneux toutes les deux à cinq minutes jusqu'à l'obtention de la détumescence. Certains patients peuvent présenter une bradycardie et une hypertension passagères par suite des injections de phényléphrine. Il faut donc prendre la tension artérielle et le pouls du patient toutes les dix minutes. Les patients à risque sont notamment ceux qui souffrent d'arythmies cardiaques ou de diabète. Consulter le guide thérapeutique de la phényléphrine avant de l'administrer. **Ne pas administrer de phényléphrine aux patients qui reçoivent un inhibiteur de la monoamine-oxydase (MAO).** Lorsque la phényléphrine est

administrée moins de douze heures après l'obtention de l'érection, elle est efficace dans la majorité des cas. Si la deuxième démarche échoue, essayer la troisième.

3. Si les mesures ci-dessus ne produisent pas une détumescence, le patient doit consulter un urologue dès que possible, surtout si l'érection dure depuis de nombreuses heures. Si le priapisme n'est pas immédiatement traité, il peut causer des lésions du tissu pénien et/ou une impuissance permanente.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le vardénafil est un inhibiteur très sélectif de la phosphodiésterase de type 5 (PDE5) spécifique du GMP cyclique qui sert au traitement de la dysfonction érectile/des difficultés érectiles.

L'érection pénienne est un processus hémodynamique déclenché par le relâchement du muscle lisse des corps caverneux et des artérioles qui y sont associées. Pendant la stimulation sexuelle, les terminaisons nerveuses et les cellules endothéliales libèrent du monoxyde d'azote dans les corps caverneux. Le monoxyde d'azote active la guanylate cyclase, une enzyme soluble, ce qui augmente la synthèse du guanosine monophosphate cyclique (GMPc) dans les cellules musculaires lisses des corps caverneux. Le GMPc déclenche à son tour un relâchement du muscle lisse, ce qui augmente le débit sanguin dans le pénis et produit une érection. La concentration tissulaire de GMPc dépend à la fois des vitesses de synthèse et de dégradation par les phosphodiésterases (PDE). La principale PDE dans les corps caverneux de l'homme est la phosphodiésterase de type 5 (PDE5) spécifique du GMPc; en inhibant la PDE5, enzyme responsable de la dégradation du GMPc dans les corps caverneux, le vardénafil produit une puissante augmentation de l'effet du monoxyde d'azote endogène, qui est libéré dans les corps caverneux par suite de la stimulation sexuelle.

Des études sur des préparations enzymatiques purifiées ont montré que le vardénafil est un inhibiteur puissant et sélectif de la PDE5 chez l'homme, sa CI_{50} (concentration qui inhibe 50 % de l'activité enzymatique) étant de 0,7 nM. Le vardénafil inhibe davantage la PDE5 que les autres phosphodiésterases connues (effet > 15 fois plus grand que sur la PDE6 [présente dans la rétine], > 130 fois plus grand que sur la PDE1 [présente dans le cerveau, le cœur et l'appareil vasculaire], > 300 fois plus grand que sur la PDE11 [présente dans les testicules, les vaisseaux sanguins péniens, le muscle lisse de la paroi vasculaire, les muscles du squelette, la prostate et l'hypophyse] et > 1000 fois plus grand que sur les PDE2, 3, 4, 7, 8, 9 et 10). *In vitro*, le vardénafil produit une élévation de la concentration de GMPc dans les corps caverneux humains isolés, ce qui produit un relâchement musculaire. Chez le lapin conscient, le vardénafil cause une érection pénienne qui dépend de la synthèse du monoxyde d'azote endogène et qui est potentialisée par les donneurs de monoxyde d'azote.

Pharmacodynamique

Les études pharmacodynamiques décrites ci-dessous ont porté sur les comprimés de vardénafil pelliculés.

Études sur l'effet du vardénafil sur la réponse érectile : Chez les patients qui souffrent de dysfonction érectile, des érections jugées suffisantes pour la pénétration (rigidité d'au moins 60 % selon le dispositif RIGISCAN® [*RigiScan Ambulatory Rigidity and Tumescence Monitor*, Dacomed Corp., Minneapolis, États-Unis]) ont été obtenues par 64 % des hommes qui prenaient le comprimé pelliculé à 20 mg dès 15 minutes après la prise, par rapport à 52 % des hommes qui prenaient un placebo. La

réponse érectile globale des sujets traités par le comprimé de vardénafile pelliculé est devenue statistiquement significative par rapport au placebo 25 minutes après la prise. Au cours de deux essais à double insu, contrôlés par placebo et avec permutation menés au moyen du RIGISCAN[®] auprès d'hommes qui présentaient une dysfonction érectile depuis au moins six mois, les doses de 10 mg et 20 mg de vardénafile sous forme de comprimés pelliculés ont significativement amélioré les érections produites par une stimulation sexuelle visuelle. Des mesures objectives de la rigidité à la base et au bout du pénis (avec le RIGISCAN[®]) pendant la stimulation sexuelle visuelle ont révélé que, par rapport au placebo, les comprimés de vardénafile pelliculés produisaient des résultats significativement supérieurs à toutes les doses et à tous les moments. La durée moyenne d'une érection suffisante pour la pénétration et produite par une stimulation sexuelle visuelle a été de 54 et 67 minutes à la base du pénis et de 39 et 45 minutes au bout du pénis pour les doses de 10 mg et 20 mg de vardénafile sous forme de comprimés pelliculés, respectivement, par rapport à 31 minutes à la base du pénis et 17 minutes au bout du pénis pour le placebo.

Le plus court délai entre la prise du médicament et l'obtention d'une érection perçue comme suffisante pour la pénétration et permettant d'avoir un rapport sexuel complet a été évalué au cours d'une étude à double insu, en groupes parallèles et avec répartition aléatoire menée auprès d'hommes atteints de dysfonction érectile. Une plus forte proportion des hommes ayant pris 10 mg ou 20 mg de vardénafile sous forme de comprimés pelliculés que de ceux ayant pris le placebo ont signalé avoir eu un rapport sexuel complet ($p < 0,025$) à tous les moments après dix minutes ou plus et onze minutes ou plus, respectivement.

L'intervalle entre la prise du médicament (dose souple) et l'obtention d'une érection perçue comme suffisante pour la pénétration et permettant d'avoir un rapport sexuel complet a été évalué au cours d'une étude à double insu, en groupes parallèles et avec répartition aléatoire menée auprès d'hommes atteints de DÉ. Une plus forte proportion des hommes ayant pris le vardénafile que de ceux ayant pris le placebo ont signalé avoir eu un rapport sexuel complet de huit à dix heures après la prise ($p < 0,001$).

Études sur l'effet du vardénafile sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque : Au cours d'une étude sur la pharmacologie clinique menée auprès de patients présentant une dysfonction érectile, des doses uniques de 20 mg de vardénafile sous forme de comprimés pelliculés ont causé une réduction maximale moyenne de 7 mm Hg de la tension artérielle systolique en décubitus et de 8 mm Hg de la tension artérielle diastolique en décubitus (par rapport au placebo), et une augmentation maximale moyenne de la fréquence cardiaque de quatre battements par minute. La baisse maximale de la tension artérielle est survenue entre une et quatre heures après la prise. Après la prise de doses multiples pendant 31 jours, les effets sur la tension artérielle le 31^e jour étaient semblables à ceux observés le 1^{er} jour. Les inhibiteurs de la PDE5, y compris le vardénafile, peuvent potentialiser les effets hypotensifs des antihypertenseurs (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Des effets plus marqués ont été observés chez les sujets qui recevaient un traitement concomitant par un dérivé nitré (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Études sur l'effet du vardénafile sur les paramètres cardiaques : On a montré que les inhibiteurs de la PDE5, y compris le vardénafile, allongeaient l'espace QT. Au cours d'une étude sur l'effet du vardénafile sur l'espace QT chez 59 hommes en bonne santé, des doses thérapeutiques et supratherapeutiques de vardénafile sous forme de comprimés pelliculés et d'un autre médicament de la classe des inhibiteurs de la PDE5 ont produit des augmentations minimales de l'espace QTc. Cet effet sur l'espace QT est conforme à celui observé avec d'autres médicaments de la classe des inhibiteurs de la PDE5. Une étude de pharmacovigilance ayant évalué l'effet de l'association du vardénafile sous forme

de comprimés pelliculés à un médicament ayant un effet comparable sur l'espace QT (400 mg de gatifloxacine) a révélé que l'association médicamenteuse produisait un effet additif par rapport à l'un ou l'autre médicament administré seul (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Études sur l'effet du vardénafil sur les résultats de l'épreuve d'effort en présence d'une coronaropathie : Au cours de deux essais indépendants ayant porté respectivement sur 10 mg (n = 41) et 20 mg (n = 39) de vardénafil sous forme de comprimés pelliculés, le vardénafil n'a pas modifié la durée totale de l'épreuve d'effort sur tapis roulant par rapport au placebo. Ces essais ont été menés auprès d'hommes d'entre 40 et 80 ans présentant une angine de poitrine d'effort stable confirmée par au moins un des facteurs suivants : 1) antécédents d'IM, de pontage aortocoronarien ou d'angioplastie transluminale percutanée ou pose d'une endoprothèse (pas au cours des 6 derniers mois); 2) coronarographie positive révélant une réduction d'au moins 60 % du diamètre d'au moins un tronc coronaire; ou 3) échocardiographie d'effort ou scintigraphie de perfusion d'effort positive. Le **Tableau 4** présente les résultats de l'étude ayant porté sur la dose de 20 mg.

Tableau 4 : Effet de 20 mg de vardénafil sous forme de comprimés pelliculés sur la durée de l'épreuve d'effort sur tapis roulant (moyenne en secondes ± É.T.)

Paramètre	20 mg de vardénafil sous forme de comprimés pelliculés (moyenne en secondes)	Placebo (moyenne en secondes)
Durée totale de l'épreuve d'effort sur tapis roulant	414 ± 114 (n = 36)	411 ± 124 (n = 36)
Délai total de survenue de symptômes d'angine de poitrine (premier signe)	354 ± 137 (n = 36)	347 ± 143 (n = 36)
Délai total d'apparition d'un sous-décalage du segment S-T (changement de 1 mm ou plus par rapport au départ)	364 ± 101 (n = 35)	366 ± 105 (n = 36)

Études sur l'effet du vardénafil sur la vue : Des doses uniques d'un inhibiteur de la phosphodiesterase administrées par voie orale ont produit une altération passagère et liée à la dose de la discrimination des couleurs (bleu/vert) selon le test de Farnsworth-Munsell 100-hue et des réductions de l'amplitude de l'onde b de l'électrorétinogramme, l'effet maximal ayant à peu près coïncidé avec l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales. Ces constatations sont conformes avec l'inhibition de la PDE6 dans les bâtonnets et dans les cônes, qui joue un rôle dans la phototransduction rétinienne. Les effets étaient les plus marqués une heure après l'administration du médicament et étaient moins marqués, mais toujours présents, six heures après l'administration. Au cours d'une étude sur l'administration d'une dose unique à 25 hommes normaux, 40 mg de vardénafil sous forme de comprimés pelliculés, soit deux fois la dose maximale recommandée, n'ont pas modifié l'acuité visuelle, la pression intra-oculaire ni les résultats de l'examen du fond de l'œil et de l'examen avec lampe à fente (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Études sur l'effet du vardénafil sur les caractéristiques des spermatozoïdes : Une heure et demie après l'administration par voie orale d'une dose unique de 20 mg de vardénafil sous forme de comprimés pelliculés à des volontaires de sexe masculin en bonne santé, il n'y avait pas d'effet sur la motilité ou la morphologie des spermatozoïdes ni sur divers autres paramètres relatifs à la fonction reproductrice.

Au cours d'une étude contrôlée par placebo de six mois menée auprès d'hommes de 25 à 64 ans en bonne santé ou atteints de dysfonction érectile, la prise quotidienne d'un comprimé de vardénafil pelliculé à 20 mg n'a pas eu d'effet sur la concentration et le nombre de spermatozoïdes, ni sur la motilité et la morphologie des spermatozoïdes. Le vardénafil a aussi été sans effet sur les concentrations sériques de testostérone, d'hormone lutéinisante et de folliculostimuline. L'effet du vardénafil sur la fertilité humaine n'a pas été directement évalué au cours de cette étude. La prise quotidienne de 20 mg de vardénafil pendant six mois au cours de cette étude n'a pas eu d'effets significatifs sur les caractéristiques du sperme, mais on ne connaît pas l'effet du traitement à plus long terme par le vardénafil sur les caractéristiques du sperme.

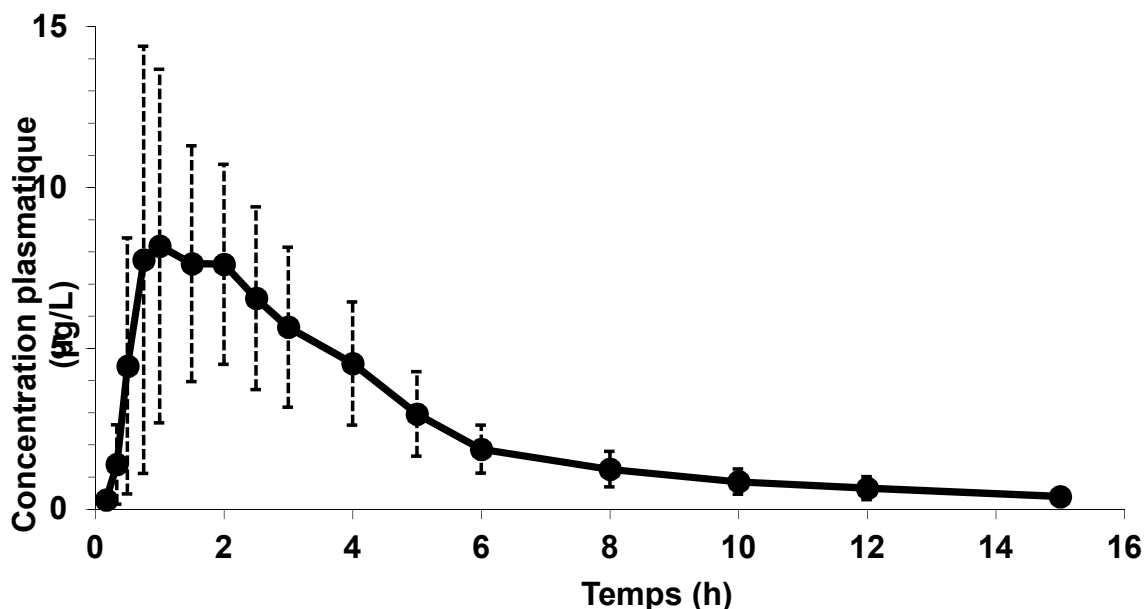
Pharmacocinétique

Les études de bioéquivalence ont montré que STAXYN n'était pas bioéquivalent au comprimé de vardénafil pelliculé à 10 mg. Il ne faut donc pas traiter STAXYN comme s'il était équivalent au comprimé de vardénafil pelliculé à 10 mg, soit comme s'il était interchangeable avec ce comprimé.

Absorption : STAXYN se dissout sur la langue en quelques secondes. Une petite quantité du médicament dissous dans la salive est absorbée par la muqueuse buccale et le reste est avalé et absorbé dans le tractus digestif. La biodisponibilité de STAXYN est donc plus grande que celle du comprimé pelliculé, ce qui fait que les deux préparations ne sont ni bioéquivalentes ni interchangeables.

Le délai médian d'atteinte de la C_{max} (t_{max}) chez des patients recevant STAXYN à 10 mg à jeun a été d'entre 45 et 90 minutes. Chez des hommes âgés (≥ 65 ans) et plus jeunes (18 à 45 ans) atteints de dysfonction érectile, STAXYN à 10 mg a produit une ASC moyenne de 21 et 29 % plus élevée, respectivement, et une C_{max} de 19 et 8 % plus faible, respectivement, que le comprimé de vardénafil pelliculé à 10 mg. Au cours d'une étude menée auprès de volontaires de sexe masculin en bonne santé (18 à 50 ans), la C_{max} et l'ASC moyennes du vardénafil ont respectivement été de 15 et 44 % plus élevées avec STAXYN à 10 mg qu'avec le comprimé de vardénafil pelliculé à 10 mg. La [Figure 1](#) présente les concentrations plasmatiques moyennes de vardénafil mesurées après l'administration d'un seul comprimé STAXYN à des patients de 18 à 45 ans atteints de dysfonction érectile.

Figure 1 : Profil de la concentration plasmatique de vardénafile (moyenne \pm ET) produite par STAXYN chez des hommes de 18 à 45 ans atteints de dysfonction érectile



Chez des patients âgés (65 ans et plus) qui prenaient STAXYN à 10 mg, l'ASC et la C_{\max} du vardénafile ont respectivement été de 39 et 21 % plus élevées que chez des patients de 45 ans et moins.

La prise d'un comprimé STAXYN à 10 mg une fois par jour pendant dix jours n'a pas produit d'accumulation de vardénafile dans le plasma.

La prise d'un repas riche en matières grasses n'a pas eu d'effet sur l'ASC et le t_{\max} du vardénafile chez des volontaires en bonne santé, mais a produit une réduction moyenne de la C_{\max} du vardénafile de 35 %. Au cours des essais cliniques, STAXYN a été pris sans égard au moment des repas. Selon les résultats obtenus, STAXYN à 10 mg peut être pris avant ou après un repas.

La prise de STAXYN avec de l'eau réduit l'ASC de 29 % et retarde le t_{\max} médian de 60 minutes, mais est sans effet sur la C_{\max} . STAXYN ne doit pas être pris avec de l'eau.

Distribution : Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre du vardénafile est de 208 litres, ce qui indique que la diffusion tissulaire est importante. Le vardénafile et son principal métabolite, M-1, sont fortement liés aux protéines plasmatiques (environ 95 % pour le médicament mère et pour M-1). Cette liaison protéique est réversible et indépendante des concentrations totales du médicament.

Quatre-vingt-dix minutes après l'administration d'un seul comprimé de vardénafile pelliculé à 20 mg, moins de 0,0002 % de la dose administrée est retrouvée dans le sperme. Les concentrations de vardénafile et de son principal métabolite dans l'éjaculat 1,5 heure après la prise correspondaient respectivement à 49 % et 71 % des concentrations plasmatiques au même moment.

Métabolisme : La demi-vie terminale moyenne du vardénafile chez des patients recevant STAXYN a été d'environ quatre à six heures. La demi-vie d'élimination du métabolite M-1 est d'entre trois et cinq heures, valeur semblable à celle du médicament mère.

Élimination : Le vardénafile est surtout éliminé par métabolisme hépatique. La clairance corporelle totale du vardénafile est de 56 litres/heure et sa demi-vie terminale est d'environ quatre à cinq heures. Après l'administration par voie orale, le vardénafile est éliminé sous forme de métabolites principalement dans les fèces (environ 91 à 95 % de la dose administrée par voie orale) et dans une moindre mesure dans les urines (environ 2 à 6 % de la dose administrée par voie orale).

Populations et affections particulières

Enfants (< 18 ans) : Le vardénafile n'a pas été évalué chez les personnes de moins de 18 ans.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Une dose initiale de 5 mg de vardénafile sous forme de comprimé pelliculé doit être envisagée chez les patients de 65 ans et plus. Chez les hommes âgés (65 ans et plus), l'ASC du vardénafile a été en moyenne 52 % plus élevée et la concentration maximum (C_{max}) de vardénafile, en moyenne 34 % plus élevée que chez des hommes plus jeunes (18 à 45 ans), mais ces différences n'étaient pas statistiquement significatives (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**). Au cours des essais cliniques sur STAXYN, 360 sujets âgés ont reçu comme seule dose initiale le comprimé à dissolution orale à 10 mg de vardénafile (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Chez des patients âgés (65 ans et plus) qui prenaient STAXYN, l'ASC et la C_{max} du vardénafile ont respectivement été de 31 à 39 % et de 16 à 21 % plus élevées que chez des patients de 45 ans et moins. Chez des patients de 45 ans et moins et de 65 ans et plus, la prise d'un comprimé orodispersible à 10 mg une fois par jour pendant dix jours n'a pas produit d'accumulation de vardénafile dans le plasma. Il n'y a pas eu de différences globales quant à l'innocuité et à l'efficacité de STAXYN entre les sujets âgés et ceux plus jeunes au cours des essais cliniques contrôlés par placebo.

Insuffisance hépatique : STAXYN n'est pas indiqué pour amorcer le traitement chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). Chez ces patients, on recommande une dose initiale de 10 mg de vardénafile sous forme de comprimé pelliculé. Chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), la clairance du vardénafile a été réduite, ce qui a augmenté d'un facteur de 1,2 l'ASC et la concentration maximale (C_{max}) par rapport à des sujets en bonne santé.

Les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ne doivent pas prendre STAXYN. Le vardénafile n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).

Insuffisance rénale : Il n'est pas nécessaire de modifier la dose chez les insuffisants rénaux. En présence d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [Cl_{cr}] \geq 50 à 80 mL/min), modérée (Cl_{cr} > 30 à 50 mL/min) ou grave (Cl_{cr} \leq 30 mL/min), les paramètres pharmacocinétiques du vardénafil ont été semblables à ceux observés dans un groupe témoin composé de sujets ayant une fonction rénale normale. Les paramètres pharmacocinétiques du vardénafil n'ont pas été évalués chez les patients en dialyse.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler. Conserver les comprimés dans leur emballage original.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés STAXYN (comprimés de vardénafil à dissolution orale) sont blancs, ronds et biconvexes. Ils ne sont pas pelliculés et ne portent pas d'inscription. STAXYN est offert en plaquettes alvéolées de 4 comprimés.

Composition : Les comprimés à dissolution orale STAXYN contiennent du chlorhydrate de vardénafil équivalant à 10 mg de vardénafil et doivent être pris par voie orale. Ils contiennent aussi les ingrédients non médicinaux suivants : arôme de menthe poivrée, aspartame, Pharmaburst[®] B2^a (crospovidone, mannitol, silice colloïdale hydratée et sorbitol) et stéarate de magnésium.

^a ® Pharmaburst est une marque déposée utilisée sous licence par Bayer Inc.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

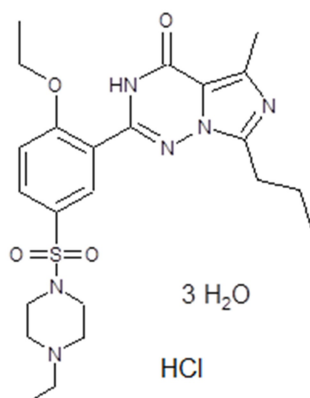
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate de vardénafile
Nom chimique : monochlorhydrate trihydraté de
2-[2-éthoxy-5-(4-éthyl-pipérazine-1-sulfonyl)-phényl]-5-méthyl-
7-propyl-3H-imidazo[5,1-f] [1,2,4]triazin-4-one

Formule moléculaire : $C_{23}H_{32}N_6O_4S \times HCl \times 3H_2O$

Formule développée :



Poids moléculaire : 579,1 g/mole; vardénafile (base) = 488,6 g/mole

Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de vardénafile est une substance cristalline pratiquement incolore.

pK_a : Protonation de l'azote d'éthylpipérazine 6,7
Déprotonation du proton amide 8,8

Coefficient de partage : $\log P_{o/w} = 0,0$ (octanol/eau)
 $\log P_{o/w} = 3,2$ (octanol/tampon phosphate, pH = 7)

Solubilité : Eau 0,11 mg/mL
HCl 0,1 N 65 mg/mL
NaOH 0,1 M 5,9 mg/mL

ESSAIS CLINIQUES

Essais sur la prise d'une dose fixe menés dans la population générale atteinte de dysfonction érectile (comprimé à dissolution orale)

L'efficacité et l'innocuité de STAXYN ont été évaluées au cours de deux identiques essais multinationaux, contrôlés par placebo, à double insu et avec répartition aléatoire (POTENT-1 et POTENT-2). Des hommes atteints de dysfonction érectile (DÉ), dont beaucoup souffraient de plusieurs autres troubles médicaux, ont pris STAXYN au besoin et sans égard au moment des repas. L'efficacité au bout de 12 semaines a été évaluée selon les mêmes principaux critères (score du domaine de la fonction érectile et questions 2 et 3 du journal SEP [*Sexual Encounter Profile*]) que ceux utilisés pour les essais sur les comprimés pelliculés.

L'essai POTENT-1 a été mené auprès de 355 patients (âge moyen de 61,9 ans). Le score moyen du domaine de la fonction érectile au départ était de 13 tant dans le groupe placebo que dans le groupe traité par STAXYN. STAXYN était statistiquement supérieur au placebo ($p < 0,0001$) après trois mois (scores du domaine de la fonction érectile de 21 et 14, respectivement). STAXYN a aussi produit une amélioration significative de la fréquence d'obtention d'une érection suffisante pour la pénétration (question 2 du journal SEP) par rapport au placebo (74 % et 47 %; $p < 0,0001$), ainsi qu'une augmentation cliniquement importante et statistiquement significative du taux global par patient de maintien d'une érection permettant un rapport sexuel complet (question 3 du journal SEP) (65 % et 27 %; $p < 0,0001$).

Globalement, la fonction érectile était de retour à la « normale » chez 40 % des sujets traités par STAXYN (score de la fonction érectile du questionnaire *International Index of Erectile Function* [IIEF-EF] > 25) après 12 semaines (report de la dernière observation), par rapport à 12 % des sujets du groupe placebo ($p < 0,0001$). Les taux de succès étaient légèrement plus élevés chez les sujets plus jeunes que chez les sujets âgés. Selon la réponse à la question d'évaluation globale à la consultation finale, il y avait une amélioration des érections chez davantage des sujets traités par STAXYN que de ceux du groupe placebo, et la différence était statistiquement significative ($p < 0,0001$). Les comparaisons entre les groupes traités étaient statistiquement significatives. Une proportion légèrement plus élevée des sujets plus jeunes des deux groupes traités ont répondu par l'affirmative à la question d'évaluation globale.

L'essai POTENT-2 a été mené auprès de 331 patients (âge moyen de 61,7 ans). Le score moyen du domaine de la fonction érectile au départ était de 12 dans le groupe traité par STAXYN et de 13 dans le groupe placebo. STAXYN avait produit une amélioration significative par rapport au placebo ($p < 0,0001$) après trois mois (scores du domaine de la fonction érectile de 21 et 14, respectivement). STAXYN a aussi produit une amélioration significative de la fréquence d'obtention d'une érection suffisante pour la pénétration (question 2 du journal SEP) par rapport au placebo (69 % et 43 %; $p < 0,0001$), ainsi qu'une augmentation cliniquement importante et statistiquement significative du taux global par patient de maintien d'une érection permettant un rapport sexuel complet (question 3 du journal SEP) (60 % et 27 %; $p < 0,0001$).

Globalement, la fonction érectile était de retour à la « normale » chez 46 % des sujets traités par STAXYN (score de la fonction érectile du questionnaire IIEF-EF > 25) après 12 semaines (report de la dernière observation), par rapport à 9 % des sujets du groupe placebo ($p < 0,0001$). Les taux de succès étaient nettement plus élevés chez les sujets plus jeunes que chez les sujets âgés. Il y avait une amélioration des érections chez davantage des sujets traités par STAXYN que de ceux du groupe

placebo, et la différence était statistiquement significative ($p < 0,0001$). Il y avait une amélioration chez 67 % des sujets traités par STAXYN par rapport à 24 % de ceux du groupe placebo.

On a en outre effectué une analyse de l'efficacité intégrée des deux essais, laquelle avait été définie de façon prospective. L'efficacité de STAXYN demeurait supérieure à celle du placebo, indépendamment de la gravité initiale (soit légère, modérée ou grave), de la cause (organique, psychogène ou mixte) et du nombre d'années de présence de la dysfonction érectile, ainsi que de l'origine ethnique et de l'âge du sujet. Selon des analyses portant sur des sous-groupes de patients ayant des antécédents de diabète (types 1 et 2) ($n = 186$), de dyslipidémie ($n = 245$) ou d'hypertension ($n = 286$), STAXYN était systématiquement supérieur au placebo pour ce qui est de tous les principaux critères d'évaluation de l'efficacité (score du domaine de la fonction érectile et questions 2 et 3 du journal SEP).

Autres essais cliniques sur les comprimés de vardénafile pelliculés

Efficacité du vardénafile chez les patients atteints de diabète sucré

Chez des patients atteints de diabète sucré de type 1 ou de type 2, le vardénafile a produit une amélioration cliniquement importante et statistiquement significative de la fonction érectile au cours d'un essai prospectif à double insu, contrôlé par placebo et d'une durée de trois mois portant sur une dose fixe. Il y a eu à tous les moments au cours des trois mois de traitement des améliorations significatives du score du domaine de la fonction érectile (taux d'obtention d'une érection suffisante pour la pénétration et la réussite des rapports sexuels) et de la rigidité avec les comprimés de vardénafile pelliculés à 10 mg et à 20 mg par rapport au placebo (voir [Tableau 5](#)).

Tableau 5 : Résumé des critères d'évaluation de l'efficacité de l'étude sur l'administration de STAXYN en présence de diabète sucré

Critère d'évaluation de l'efficacité	Placebo (n = 138)		Comprimé de vardénafile pelliculé à 10 mg (n = 145)		Comprimé de vardénafile pelliculé à 20 mg (n = 139)	
	Fin de l'étude	Changement	Fin de l'étude	Changement	Fin de l'étude	Changement
Questionnaire IIEF, moyenne des moindres carrés						
Score du domaine de la fonction érectile	12,6	1,4	17,1	6,1*	19	6,6*
Score du domaine de la satisfaction globale	4,8	0,4	6,3	1,9*	6,8	2,0*
Score du domaine de la satisfaction à l'égard des rapports sexuels	6,6	0,6	8,4	2,4*	9,2	2,8*
Journal SEP, pourcentage de réponses affirmatives						
Question 2 (pénétration vaginale)	36	3	61	30*	64	23*
Question 3 (rapport sexuel complet)	23	12	49,2	40*	54,2	39*

* $p = 0,0001$

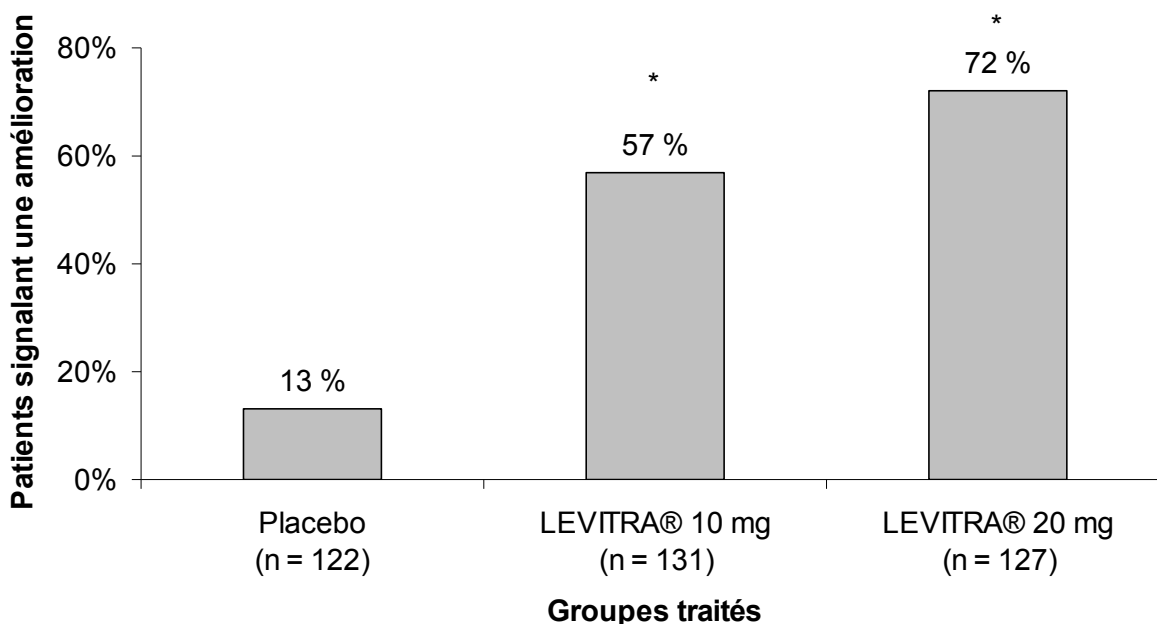
Une analyse des données sur l'efficacité a montré que le degré d'équilibre de la glycémie était sans effet sur la réponse au traitement par le vardénafil, comme le montre le [Tableau 6](#).

Tableau 6 : Scores du domaine de la fonction érectile (et changement par rapport au départ) et pourcentage de réponses affirmatives à la question d'évaluation globale chez les patients de l'étude 100250 des divers sous-groupes de l'équilibre de la glycémie après 12 semaines (report de la dernière observation, population en intention de traiter)

	Domaine de la fonction érectile			Question d'évaluation globale (%)		
	Placebo	Comprimé de vardénafil pelliculé à 10 mg	Comprimé de vardénafil pelliculé à 20 mg	Placebo	Comprimé de vardénafil pelliculé à 10 mg	Comprimé de vardénafil pelliculé à 20 mg
HbA _{1c} optimale : ≤ 7 %	11,4 (0,0)	20,4 (9,3)	21,6 (7,9)	10,3	67,6	67,7
HbA _{1c} sous-optimale : > 7 % à ≤ 8,4 %	11,4 (1,1)	14,4 (3,6)	18,9 (6,8)	15,6	45,6	67,4
HbA _{1c} inacceptable : > 8,4 % à ≤ 12 %	12,3 (1,2)	15,6 (4,8)	19,0 (8,1)	16,9	51,1	70,4

Dans cette population, qui résiste en général davantage au traitement, il y a eu, parmi les patients qui ont pris part à l'étude pendant trois mois, une amélioration des érections selon la question d'évaluation globale chez 57 % de ceux qui prenaient le comprimé de vardénafil pelliculé à 10 mg et 72 % de ceux qui prenaient le comprimé de vardénafil pelliculé à 20 mg, par rapport à 13 % de ceux du groupe placebo (voir [Figure 2](#)). Le traitement actif par le vardénafil a été administré à l'insu pendant six mois au total. Parmi les patients ayant reçu ce traitement, les taux de réponse ont été de 61 % et 73 % avec les comprimés de vardénafil pelliculés à 10 mg et 20 mg, respectivement, ce qui donne une fois de plus à penser que l'effet du vardénafil est soutenu.

Figure 2 : Pourcentage des patients signalant une amélioration des érections 3 mois après le début de l'étude menée auprès de patients atteints de diabète



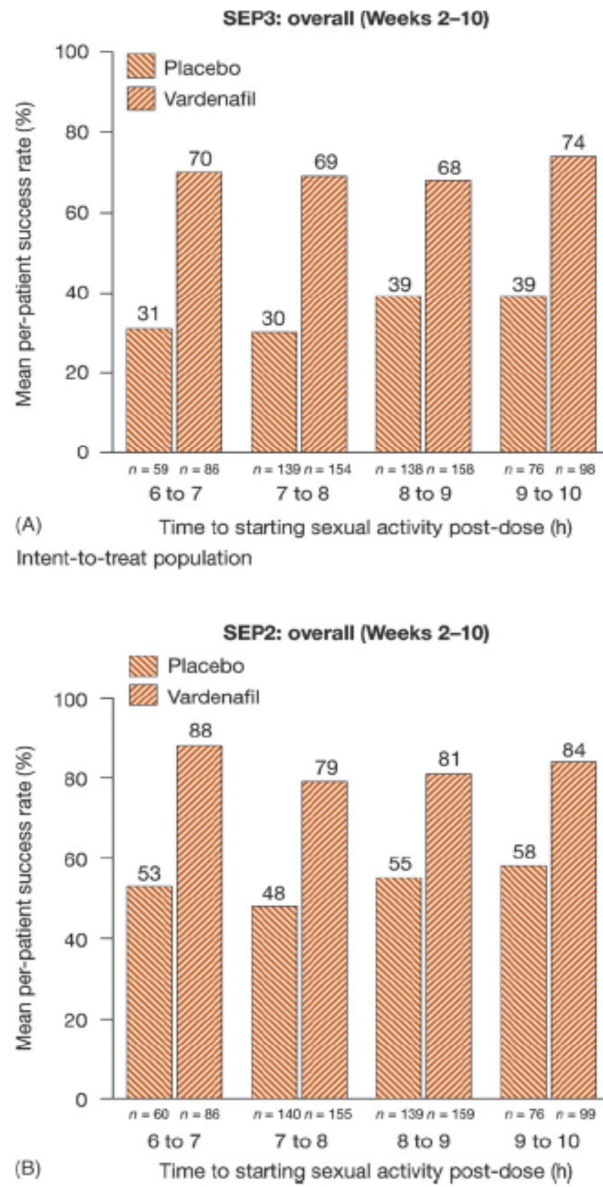
* $p < 0,0001$ par rapport au placebo; résultats valides pour la population en intention de traiter; patients ayant terminé 3 mois de traitement

Efficacité du vardénafil 8 ± 2 heures après la prise d'une dose souple

L'efficacité d'une dose souple de vardénafil (comprimés pelliculés à 5, 10 ou 20 mg) prise 8 ± 2 heures avant un rapport sexuel a été cliniquement et statistiquement supérieure à celle d'un placebo (questions 2 et 3 du journal SEP, question d'évaluation globale [GAQ] et score du domaine de la fonction érectile du questionnaire IIEF) chez des sujets présentant une dysfonction érectile de causes très diverses. Chez les patients traités par le vardénafil, il y a eu, par rapport aux patients du groupe placebo, des améliorations cliniquement importantes (≥ 18 %) et statistiquement significatives ($p < 0,001$) de la capacité de maintenir une érection permettant un rapport sexuel complet et d'obtenir une érection suffisante pour la pénétration à tous les intervalles évalués au cours de l'étude. Ces améliorations ont été obtenues au cours des deux premières semaines et se sont maintenues pendant les dix semaines de l'étude. De la deuxième à la dixième semaine, les taux de succès selon les questions 2 et 3 du SEP ont respectivement été de 69 et 81 % chez les sujets traités par le vardénafil, par rapport à 34 et 51 % chez ceux du groupe placebo.

Les taux de succès selon les questions 2 et 3 du SEP ont été évalués en fonction de l'intervalle entre la prise du médicament à l'étude et le début de l'activité sexuelle (voir [Figure 3](#)).

Figure 3 : Taux de succès moyens globaux selon les questions 2 et 3 du SEP à intervalles d'une heure de 6 à 10 heures après la prise



SEP3: overall (weeks 2-10) : Question 3 du SEP : résultats globaux (semaines 2 à 10)

Mean per-patient success rate : Taux de succès moyen par patient

Time to starting sexual activity post-dose : Intervalle entre la prise et le début de l'activité sexuelle

Intent-to-treat Population : Population en intention de traiter

SEP2: overall (weeks 2-10) : Question 2 du SEP : résultats globaux (semaines 2 à 10)

Les taux de succès moyens selon les questions 2 et 3 du SEP ont été plus élevés chez les sujets traités par le vardénafile que chez ceux du groupe placebo de six à dix heures après la prise du médicament à l'étude et pour toutes les tentatives de pénétration de 0 à 24 heures après la prise du médicament à l'étude.

Conclusions cliniques

Les comprimés de vardénafile pelliculés et STAXYN (comprimés de vardénafile à dissolution orale) ont été efficaces chez une vaste gamme de patients atteints de dysfonction érectile, y compris ceux ayant des antécédents de diabète, d'hypertension et de dyslipidémie. Le vardénafile a été efficace indépendamment de la cause (organique, psychogène ou mixte), du nombre d'années de présence ou de la gravité initiale de la dysfonction érectile ou de l'âge des patients. Le vardénafile a été efficace pendant 8 ± 2 heures après la prise. Le vardénafile a significativement augmenté la proportion des patients dont la fonction érectile est revenue à la normale (score du domaine de la fonction érectile ≥ 26) par rapport au placebo. La réponse au traitement peut varier en fonction de la gravité de la maladie (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

Les études pharmacodynamiques décrites ci-dessous ont porté sur les comprimés de vardénafile pelliculés.

Études sur l'effet du vardénafile sur la réponse érectile : Chez les patients qui sont atteints de dysfonction érectile, des érections jugées suffisantes pour la pénétration (rigidité d'au moins 60 % selon le dispositif RIGISCAN[®] [*RigiScan Ambulatory Rigidity and Tumescence Monitor*, Dacomed Corp., Minneapolis, États-Unis]) ont été obtenues par 64 % des hommes traités par les comprimés pelliculés de vardénafile à 20 mg dès 15 minutes après la prise, par rapport à 52 % des hommes qui prenaient un placebo. La réponse érectile globale des sujets traités par le vardénafile est devenue statistiquement significative par rapport au placebo 25 minutes après la prise. Au cours de deux essais à double insu, contrôlés par placebo et avec permutation menés au moyen du RIGISCAN[®] auprès d'hommes qui présentaient une dysfonction érectile depuis au moins six mois, les doses de 10 mg et 20 mg de vardénafile sous forme de comprimés pelliculés ont significativement amélioré les érections produites par une stimulation sexuelle visuelle. Des mesures objectives de la rigidité à la base et au bout du pénis (avec le RIGISCAN[®]) pendant la stimulation sexuelle visuelle ont révélé que par rapport au placebo, le vardénafile produisait des résultats significativement supérieurs à toutes les doses et à tous les moments. La durée moyenne d'une érection produite par une stimulation sexuelle visuelle suffisante pour la pénétration a été de 54 et 67 minutes à la base du pénis et de 39 et 45 minutes au bout du pénis pour les doses de 10 mg et 20 mg de vardénafile sous forme de comprimés pelliculés, respectivement, par rapport à 31 minutes à la base du pénis et 17 minutes au bout du pénis pour le placebo.

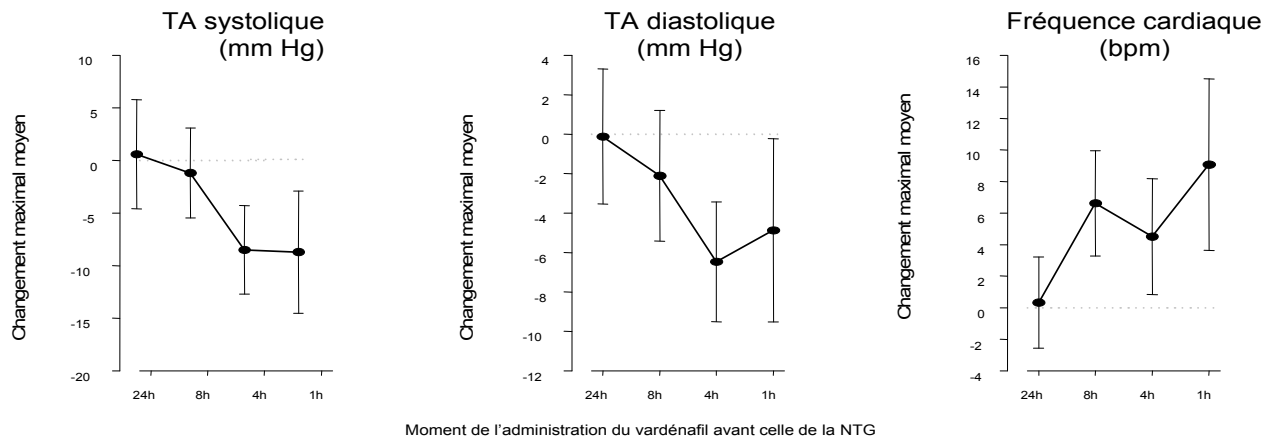
Le plus court délai entre la prise du médicament et l'obtention d'une érection perçue comme suffisante pour la pénétration et permettant d'avoir un rapport sexuel complet a été évalué au cours d'une étude à double insu, en groupes parallèles et avec répartition aléatoire menée auprès d'hommes atteints de DÉ. Une plus forte proportion des hommes ayant pris 10 mg ou 20 mg de vardénafil sous forme de comprimés pelliculés que de ceux ayant pris le placebo ont signalé avoir eu un rapport sexuel complet ($p < 0,025$) à tous les moments après dix minutes ou plus et onze minutes ou plus, respectivement.

L'intervalle entre la prise du médicament (dose souple) et l'obtention d'une érection perçue comme suffisante pour la pénétration et permettant d'avoir un rapport sexuel complet a été évalué au cours d'une étude à double insu, en groupes parallèles et avec répartition aléatoire menée auprès d'hommes atteints de DÉ. Une plus forte proportion des hommes ayant pris le vardénafil que de ceux ayant pris le placebo ont signalé avoir eu un rapport sexuel complet de huit à dix heures après la prise ($p < 0,001$).

Études sur l'effet du vardénafil sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque : Au cours d'une étude sur la pharmacologie clinique menée auprès de patients présentant une dysfonction érectile, des doses uniques de 20 mg de vardénafil sous forme de comprimés pelliculés ont causé une réduction maximale moyenne de 7 mm Hg de la tension artérielle systolique en décubitus et de 8 mm Hg de la tension artérielle diastolique en décubitus (par rapport au placebo) et une augmentation maximale moyenne de la fréquence cardiaque de quatre battements par minute. La baisse maximale de la tension artérielle est survenue entre une et quatre heures après la prise. Après la prise de doses multiples pendant 31 jours, les effets sur la tension artérielle le 31^e jour étaient semblables à ceux observés le 1^{er} jour. Les inhibiteurs de la PDE5, y compris le vardénafil, peuvent potentialiser les effets hypotensifs des antihypertenseurs (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Au cours d'une étude, l'effet sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque de 0,4 mg de nitroglycérine sublinguale (NTG) a été évalué chez 18 sujets en bonne santé qui avaient pris un comprimé de vardénafil pelliculé à 20 mg à divers moments avant la NTG. Le comprimé pelliculé à 20 mg, associé à la prise de NTG, a causé une réduction de la tension artérielle et une augmentation de la fréquence cardiaque supplémentaires et liées au temps. Les effets sur la tension artérielle ont été observés quand le comprimé de vardénafil pelliculé à 20 mg avait été administré une ou quatre heures avant la NTG et les effets sur la fréquence cardiaque ont été observés quand le comprimé de vardénafil pelliculé à 20 mg avait été administré une, quatre ou huit heures avant la NTG. Il n'y a pas eu de modifications supplémentaires de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque quand le comprimé de vardénafil pelliculé à 20 mg avait été administré 24 heures avant la NTG (voir **Figure 4**).

Figure 4 : Estimations ponctuelles (avec IC de 90 %), après soustraction de l'effet placebo, des effets maximums moyens sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque de l'administration de 20 mg de vardénafil 24, 8, 4 et 1 heures avant la prise de 0,4 mg de NTG sublinguale



Comme on s'attend à ce que l'état des patients qui doivent recevoir un dérivé nitré accroisse le risque d'hypotension, le vardénafil est contre-indiqué chez les patients qui prennent un dérivé nitré ou un donneur de monoxyde d'azote (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Études sur l'effet du vardénafil sur les paramètres cardiaques : L'effet sur l'espace QT de 10 mg et 80 mg de vardénafil sous forme de comprimés pelliculés a été évalué au cours d'une étude à double insu, avec répartition aléatoire, contrôlée par placebo et contre médicament actif (400 mg de moxifloxacine), avec permutation et portant sur une seule prise menée auprès de 59 volontaires en bonne santé de sexe masculin de 45 à 60 ans. Au cours de cette étude, un autre médicament de la même classe a également été administré à des doses thérapeutiques ayant une efficacité à peu près équivalente (50 mg et 400 mg de sildénafil). L'espace QT a été mesuré une heure après la prise parce que c'est après environ une heure que la concentration de vardénafil est maximale. La dose de 80 mg de vardénafil sous forme de comprimés pelliculés (quatre fois la dose maximale recommandée) a été choisie parce qu'elle produit des concentrations plasmatiques semblables à celles produites par l'administration concomitante d'une faible dose de vardénafil (5 mg) et de 600 mg b.i.d. de ritonavir. Parmi les inhibiteurs du CYP 3A4 qui ont été étudiés, le ritonavir est celui qui a les interactions les plus importantes avec le vardénafil. Le tableau qui suit résume l'effet sur l'espace QT non corrigé moyen et sur l'espace QT corrigé (Q-Tc) moyen (deux méthodes de correction : Fridericia et méthode de correction individuelle linéaire) une heure après la prise. Il n'y a pas une méthode de correction plus valide que les autres.

Tableau 7 : Modifications moyennes de l'espace QT et de l'espace QTc en millisecondes (IC de 90 %) par rapport au placebo une heure après la prise, selon deux méthodes de correction pour l'effet de la fréquence cardiaque

Médicament/Dose	Fréquence cardiaque (bpm)	Espace QT non corrigé (ms)	Correction de Fridericia de l'espace QT (ms)	Correction individuelle de l'espace QT (ms)
Vardénafil, 10 mg	5 (4, 6)	-2 (-4, 0)	8 (6, 9)	4 (3, 6)
Vardénafil, 80 mg	6 (5, 7)	-2 (-4, 0)	10 (8, 11)	6 (4, 7)
Moxifloxacine, 400 mg	2 (1, 3)	3 (1, 5)	8 (6, 9)	7 (5, 8)
Sildénafil, 50 mg	4 (3, 5)	-2 (-4, 0)	6 (5, 8)	4 (2, 5)
Sildénafil, 400 mg	5 (4, 6)	-1 (-3, 1)	9 (8, 11)	5 (4, 7)

La moxifloxacine a produit la prolongation prévue de 5 à 10 ms, ce qui indique que l'étude avait la sensibilité nécessaire. Des doses thérapeutiques et suprathérapeutiques de vardénafil et de sildénafil ont produit des réductions semblables de l'espace QT non corrigé mais des augmentations de l'espace QTc. Le plan de cette étude ne permettait toutefois pas de faire des comparaisons statistiques directes entre les médicaments ou les doses. Les répercussions cliniques réelles de ces changements sont inconnues.

Au cours d'une étude de pharmacovigilance distincte menée auprès de 44 volontaires en bonne santé, des doses uniques de 10 mg de vardénafil sous forme de comprimés pelliculés ont produit, après soustraction de l'effet du placebo, une modification moyenne par rapport au départ de l'intervalle Q-T corrigé selon la formule de Fridericia (Q-TcF) de 5 ms (IC de 90 % : 2, 8). Des doses uniques de 400 mg de gatifloxacine ont produit, après soustraction de l'effet du placebo, une modification moyenne par rapport au départ de l'intervalle Q-TcF de 4 ms (IC de 90 % : 1, 7). L'administration concomitante de 10 mg de vardénafil sous forme de comprimés pelliculés et de 400 mg de gatifloxacine a produit un effet additif sur l'intervalle Q-TcF par rapport à l'un ou l'autre médicament administré seul, soit en moyenne de 9 ms par rapport au départ (IC de 90 % : 6, 11). La portée clinique de ces modifications de l'intervalle Q-T est inconnue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Allongement congénital et acquis de l'espace QT**).

Études sur l'effet du vardénafil sur les résultats de l'épreuve d'effort en présence d'une coronaropathie : Au cours de deux essais indépendants ayant porté respectivement sur le comprimé de vardénafil pelliculé à 10 mg (n = 41) et à 20 mg (n = 39), le vardénafil n'a pas modifié la durée totale de l'épreuve d'effort sur tapis roulant par rapport au placebo. Ces essais ont été menés auprès d'hommes d'entre 40 et 80 ans présentant une angine de poitrine d'effort stable confirmée par au moins un des facteurs suivants : 1) antécédents d'IM, de pontage aortocoronarien ou d'angioplastie transluminale percutanée ou pose d'une endoprothèse (pas au cours des 6 derniers mois); 2) coronarographie positive révélant une réduction d'au moins 60 % du diamètre d'au moins un tronc coronaire; ou 3) échocardiographie d'effort ou scintigraphie de perfusion d'effort positive. Le **Tableau 8** présente les résultats de l'étude ayant porté sur la dose de 20 mg.

Tableau 8 : Effet de 20 mg de vardénafile sur la durée de l'épreuve d'effort sur tapis roulant (moyenne en secondes ± É.T.)

Paramètre	Comprimé de vardénafile pelliculé à 20 mg (moyenne en secondes)	Placebo (moyenne en secondes)
Durée totale de l'épreuve d'effort sur tapis roulant	414 ± 114 (n = 36)	411 ± 124 (n = 36)
Délai total de survenue de symptômes d'angine de poitrine (premier signe)	354 ± 137 (n = 36)	347 ± 143 (n = 36)
Délai total d'apparition d'un sous-décalage du segment S-T (changement de 1 mm ou plus par rapport au départ)	364 ± 101 (n = 35)	366 ± 105 (n = 36)

Études sur l'effet du vardénafile sur la vue : Des doses uniques d'un inhibiteur de la phosphodiésterase administrées par voie orale ont produit une altération passagère et liée à la dose de la discrimination des couleurs (bleu/vert) selon le test de Farnsworth-Munsell 100-hue et des réductions de l'amplitude de l'onde b de l'électrorétinogramme, l'effet maximal ayant à peu près coïncidé avec l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales. Ces constatations sont conformes avec l'inhibition de la PDE6 dans les bâtonnets et dans les cônes, qui joue un rôle dans la phototransduction rétinienne. Les effets étaient les plus marqués une heure après l'administration du médicament et étaient moins marqués, mais toujours présents, six heures après l'administration. Au cours d'une étude sur l'administration d'une dose unique à 25 hommes normaux, 40 mg de vardénafile sous forme de comprimés pelliculés, soit deux fois la dose maximale recommandée, n'ont pas modifié l'acuité visuelle, la pression intra-oculaire ni les résultats de l'examen du fond de l'œil et de l'examen avec lampe à fente (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Au cours d'un autre essai clinique à double insu et contrôlé par placebo, au moins 15 doses de 20 mg de vardénafile sous forme de comprimés pelliculés ont été administrées pendant huit semaines. Des modifications statistiquement mais non cliniquement significatives de l'amplitude de la réponse à la stimulation lumineuse intermittente et de l'amplitude du potentiel oscillant à l'ERG ont été observées chez les patients traités par le vardénafile par rapport à ceux du groupe placebo. Le test FM-100 n'a pas mis en évidence de différence entre les patients traités par le vardénafile et ceux du groupe placebo. Une dose supraliminale de sildénafile (200 mg) a produit des réductions statistiquement significatives de l'amplitude de la réponse des bâtonnets, de la réponse des cônes, de la réponse à la stimulation lumineuse intermittente et du potentiel oscillant, selon le pourcentage de changement moyen pour les deux yeux par rapport au départ des résultats d'enregistrements effectués deux heures après l'administration. Il n'y a pas eu de modification significative de la réponse maximum.

Alpha-bloquants : Comme la monothérapie par un alpha-bloquant peut causer une réduction marquée de la tension artérielle, en particulier une hypotension orthostatique et une syncope, des études sur les interactions ont été menées auprès de patients présentant une hypertrophie de la prostate recevant un traitement stable par la tamsulosine ou la térazosine, ainsi que de volontaires normotendus qui avaient pris un alpha-bloquant à court terme.

Au cours de deux études sur les interactions menées auprès de volontaires normotendus en bonne santé, après que les doses de tamsulosine ou de térazosine (des alpha-bloquants) aient été augmentées de façon forcée pendant 14 jours ou moins jusqu'à ce qu'elles soient élevées, une hypotension (dans certains cas symptomatique) a été signalée chez un nombre important de sujets à qui on avait aussi administré des comprimés de vardénafile pelliculés. Chez les sujets traités par la térazosine, une hypotension (tension

systolique en station debout inférieure à 85 mm Hg) a été plus souvent observée quand le vardénafil et la térazosine avaient été administrés de façon à ce que les C_{max} soient obtenues simultanément que quand les médicaments avaient été administrés de façon à ce que les C_{max} soient séparées de six heures. Comme ces études ont été menées auprès de volontaires en bonne santé chez qui les doses de l'alpha-bloquant avaient été augmentées de façon forcée jusqu'à ce qu'elles soient élevées (c'est-à-dire que l'état des sujets n'était pas stabilisé par l'alpha-bloquant), leur portée clinique peut être limitée.

Des études sur les interactions ont été menées sur l'administration de vardénafil à des patients atteints d'hypertrophie de la prostate qui recevaient un traitement stable par la tamsulosine ou la térazosine. Quand le vardénafil sous forme de comprimés pelliculés était administré à raison de 5, 10 ou 20 mg à des patients recevant un traitement stable par la tamsulosine, il n'y avait pas de réduction supplémentaire cliniquement significative de la tension artérielle maximum moyenne. L'administration simultanée d'un comprimé de vardénafil pelliculé à 5 mg et de 0,4 mg de tamsulosine a produit une tension systolique en station debout inférieure à 85 mm Hg chez 2 patients sur 21. Un intervalle de six heures entre l'administration d'un comprimé de vardénafil pelliculé à 5 mg et celle de la tamsulosine a produit une tension systolique en station debout inférieure à 85 mm Hg chez 2 patients sur 21. Au cours d'une étude ultérieure menée auprès de patients atteints d'hypertrophie de la prostate, l'administration simultanée d'un comprimé de vardénafil pelliculé à 10 ou 20 mg et de 0,4 ou 0,8 mg de tamsulosine n'a produit une tension systolique en station debout inférieure à 85 mm Hg chez aucun patient. L'administration simultanée d'un comprimé de vardénafil pelliculé à 5 mg et de 5 ou 10 mg de térazosine a produit une hypotension orthostatique symptomatique chez un patient sur 21. Quand il y avait un intervalle de six heures entre l'administration d'un comprimé de vardénafil pelliculé à 5 mg et celle de la térazosine, il n'y avait pas d'hypotension. Il faut tenir compte de cet effet quand on prend une décision au sujet de l'intervalle entre la prise des deux médicaments.

Le traitement concomitant ne doit être amorcé que si l'état du patient est stabilisé par l'alpha-bloquant. Quand on amorce le traitement par le vardénafil chez un tel patient, il faut prescrire le comprimé pelliculé à 5 mg, plus faible dose de vardénafil. Il ne faut pas utiliser STAXYN pour amorcer le traitement chez un patient qui prend un alpha-bloquant.

Le vardénafil peut être pris en tout temps avec la tamsulosine. Quand un autre alpha-bloquant, tel que la térazosine, est administré à un patient traité par le vardénafil, il doit y avoir un intervalle de plusieurs heures entre la prise des deux médicaments.

Pharmacocinétique

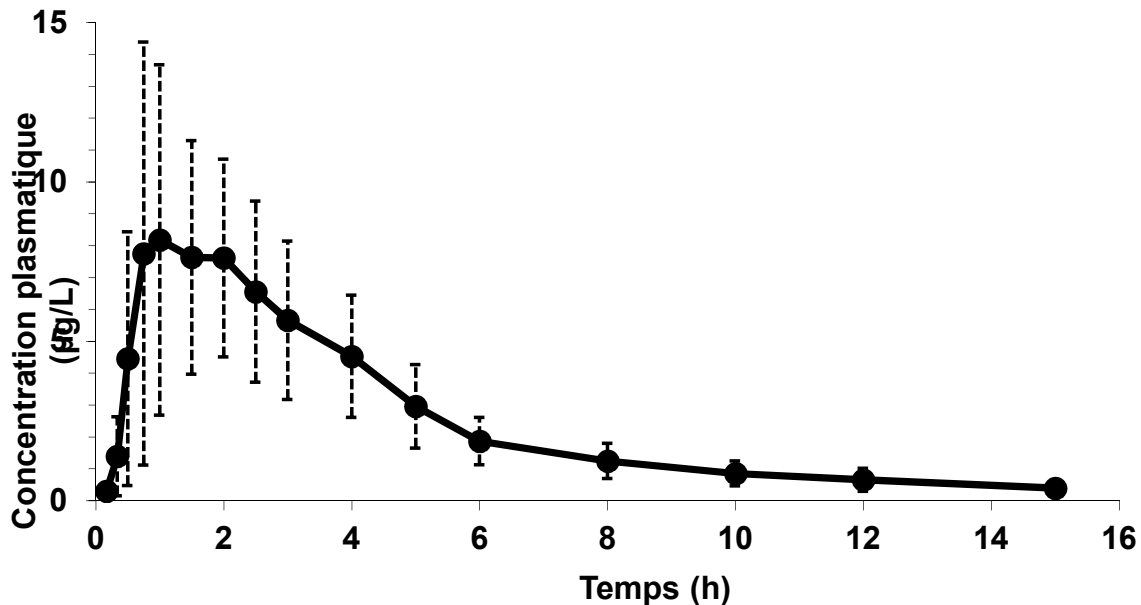
Les études de bioéquivalence ont montré que le comprimé à dissolution orale STAXYN à 10 mg n'était pas bioéquivalent au comprimé de vardénafil pelliculé à 10 mg. Il ne faut donc pas traiter le comprimé à dissolution orale comme s'il était équivalent au comprimé de vardénafil pelliculé à 10 mg. Le vardénafil est surtout éliminé par métabolisme hépatique. Sa demi-vie d'élimination est d'environ quatre à cinq heures.

Absorption : STAXYN se dissout sur la langue en quelques secondes. Une petite quantité du médicament dissous dans la salive est absorbée par la muqueuse buccale et le reste est avalé et absorbé dans le tractus digestif. La biodisponibilité de STAXYN est donc plus grande que celle du comprimé pelliculé, ce qui fait que les deux préparations ne sont ni bioéquivalentes ni interchangeables.

Le délai médian d'atteinte de la C_{max} (t_{max}) chez des patients recevant STAXYN à 10 mg à jeun a été d'entre 45 et 90 minutes. Chez des personnes âgées (≥ 65 ans) et plus jeunes (18 à 45 ans) atteintes de dysfonction érectile, STAXYN à 10 mg a produit une ASC moyenne de 21 et 29 % plus élevée,

respectivement, et une C_{max} de 19 et 8 % plus faible, respectivement, que le comprimé de vardénafil pelliculé à 10 mg. Au cours d'une étude menée auprès de volontaires de sexe masculin en bonne santé (18 à 50 ans), la C_{max} et l'ASC moyennes du vardénafil ont respectivement été de 15 et 44 % plus élevées avec STAXYN à 10 mg qu'avec les comprimés de vardénafil pelliculés à 10 mg. La [Figure 5](#) présente les concentrations plasmatiques moyennes de vardénafil mesurées après l'administration d'un seul comprimé STAXYN à des patients de 18 à 45 ans atteints de dysfonction érectile.

Figure 5 : Profil de la concentration plasmatique de vardénafil (moyenne ± ET) produite par STAXYN chez des hommes de 18 à 45 ans atteints de dysfonction érectile



Chez des patients âgés (65 ans et plus) qui prenaient STAXYN à 10 mg, l'ASC et la C_{max} du vardénafil ont respectivement été de 39 et 21 % plus élevées que chez des patients de 45 ans et moins.

La prise d'un comprimé STAXYN à 10 mg une fois par jour pendant dix jours n'a pas produit d'accumulation de vardénafil dans le plasma.

La prise d'un repas riche en matières grasses n'a pas eu d'effet sur l'ASC et le t_{max} du vardénafil chez des volontaires en bonne santé, mais a produit une réduction moyenne de la C_{max} du vardénafil de 35 %. Au cours des essais cliniques, STAXYN a été pris sans égard au moment des repas. Selon les résultats obtenus, STAXYN à 10 mg peut être pris avant ou après un repas. La prise de STAXYN avec de l'eau réduit l'ASC de 29 % et retarde le t_{max} médian de 60 minutes, mais est sans effet sur la C_{max} . STAXYN ne doit pas être pris avec de l'eau.

Distribution : Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre du vardénafil est de 208 litres, ce qui indique que la diffusion tissulaire est importante. Le vardénafil et son principal métabolite, M-1, sont fortement liés aux protéines plasmatiques (environ 95 % pour le médicament mère et pour M-1). Cette liaison protéique est réversible et indépendante des concentrations totales du médicament.

Quatre-vingt-dix minutes après l'administration d'une dose unique de 20 mg de vardénafil, moins de 0,0002 % de la dose administrée est retrouvée dans le sperme. Les concentrations de vardénafil et de son principal métabolite dans l'éjaculat 1,5 heure après la prise correspondaient respectivement à 49 % et 71 % des concentrations plasmatiques au même moment (voir [MODE D'ACTION ET](#)

PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Métabolisme : La demi-vie terminale moyenne du vardénafile chez des patients recevant STAXYN a été d'environ quatre à six heures. La demi-vie d'élimination du métabolite M-1 est d'entre trois et cinq heures, valeur semblable à celle du médicament mère.

Élimination : Le vardénafile est surtout éliminé par métabolisme hépatique. La clairance corporelle totale du vardénafile est de 56 litres/heure et sa demi-vie terminale est d'environ quatre à cinq heures. Après l'administration par voie orale, le vardénafile est éliminé sous forme de métabolites principalement dans les fèces (environ 91 à 95 % de la dose administrée par voie orale) et dans une moindre mesure dans les urines (environ 2 à 6 % de la dose administrée par voie orale).

Populations et affections particulières

Enfants (< 18 ans) : Le vardénafile n'a pas été évalué chez les personnes de moins de 18 ans.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Une dose initiale de 5 mg de vardénafile sous forme de comprimé pelliculé doit être envisagée chez les patients de 65 ans et plus (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Chez les hommes âgés (65 ans et plus), l'ASC (aire sous la courbe) du vardénafile a été en moyenne 52 % plus élevée et la concentration maximum (C_{max}) de vardénafile, en moyenne 34 % plus élevée que chez des hommes plus jeunes (18 à 45 ans), mais ces différences n'étaient pas statistiquement significatives.

Au cours des essais cliniques sur STAXYN, 360 sujets âgés ont reçu comme seule dose initiale le comprimé à dissolution orale à 10 mg de vardénafile (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

Chez des personnes âgées (65 ans et plus) qui prenaient STAXYN, l'ASC et la C_{max} du vardénafile ont respectivement été de 31 à 39 % et de 16 à 21 % plus élevées que chez des patients de 45 ans et moins. Chez des patients de 45 ans et moins et de 65 ans et plus, la prise d'un comprimé orodispersible à 10 mg une fois par jour pendant dix jours n'a pas produit d'accumulation de vardénafile dans le plasma. Il n'y a pas eu de différences globale quant à l'innocuité et à l'efficacité de STAXYN entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes au cours des essais cliniques contrôlés par placebo.

Insuffisance hépatique : STAXYN n'est pas indiqué pour amorcer le traitement chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). Chez ces patients, on recommande une dose initiale de 10 mg de vardénafile sous forme de comprimé pelliculé. Chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), la clairance du vardénafile a été réduite, ce qui a augmenté d'un facteur de 1,2 l'ASC et la concentration maximale (C_{max}) par rapport à des sujets en bonne santé.

Les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ne doivent pas prendre STAXYN. Le vardénafile n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave.

Insuffisance rénale : Il n'est pas nécessaire de modifier la dose chez les insuffisants rénaux. En présence d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [Cl_{cr}] ≥ 50 à 80 mL/min), modérée (Cl_{cr} > 30 à 50 mL/min) ou grave (Cl_{cr} ≤ 30 mL/min), les paramètres pharmacocinétiques du vardénafile ont été semblables à ceux observés dans un groupe témoin composé de sujets ayant une fonction rénale normale. Les paramètres pharmacocinétiques du vardénafile n'ont pas été évalués chez les patients en dialyse.

MICROBIOLOGIE

Sans objet

TOXICOLOGIE

Le vardénafil a été évalué au cours d'une gamme complète d'études toxicologiques comprenant des études de toxicologie génétique *in vitro* et *in vivo*, des études sur l'administration de doses uniques à des souris et à des rats par voie orale et par voie intraveineuse, des études sur l'administration de doses multiples à des souris, à des rats et à des chiens, des études sur la reproduction et le développement chez des rats et des lapins, et des études sur le pouvoir carcinogène du traitement à vie chez des rats et des souris.

Le vardénafil a été modérément toxique chez des souris et toxique chez des rats après l'administration de doses uniques par voie orale et intraveineuse. Les signes cliniques observés étaient compatibles avec des effets sur l'appareil cardiovasculaire (voir [Tableau 10](#)). Aucun effet indésirable n'a été observé chez des souris ayant reçu une dose de jusqu'à 37 mg/kg (mâles) ou 51 mg/kg (femelles) pendant 14 semaines et aucun effet indésirable n'a été observé chez des rats ayant reçu pendant six mois des doses de jusqu'à 3 mg/kg (femelles) ou 15 mg/kg (mâles). Après un traitement quotidien de 24 mois chez des rats, on a déterminé que la dose à laquelle aucun effet indésirable n'était observé était de 15 mg/kg chez les mâles et de 10 mg/kg chez les femelles. Au cours d'une étude de 12 mois sur des chiens, la dose de vardénafil à laquelle aucun effet indésirable n'était observé a été de 3 mg/kg/jour (voir [Tableau 11](#)).

Le vardénafil a été administré pendant 24 mois à des rats et à des souris. Selon ces études, le vardénafil ne serait pas carcinogène (voir [Tableau 12](#)). L'exposition systémique produite par la plus forte dose était d'environ 350 fois (rat) et 25 fois (souris) celle produite par la dose maximale recommandée chez l'humain. Aucun signe de pouvoir génotoxique ou mutagène n'a été observé au cours d'une batterie complète de trois tests *in vitro* et d'un test *in vivo* (voir [Tableau 13](#)).

Le vardénafil n'a pas altéré la fertilité des rats et des rates ni le développement embryonnaire précoce, selon l'étude du segment I chez le rat et les études du segment II chez le rat et le lapin (voir [Tableau 14](#)). Les études des effets toxiques sur le développement (segment II) chez les rats et les lapins n'ont pas mis en évidence de pouvoir tératogène primaire spécifique, mais à de fortes doses produisant une exposition clinique environ 800 fois plus élevée, une mortalité maternelle accompagnée d'effets sur le développement intra-utérin a été observée. Au cours de l'étude du segment III chez le rat, la dose à laquelle aucun effet indésirable n'était observé a été de 8 mg/kg/jour chez la mère et de 1 mg/kg/jour chez les petits, mais le retard du développement des petits ne soulève aucune inquiétude particulière compte tenu du fait que le médicament est destiné aux hommes d'âge adulte. Le vardénafil passe dans le lait des rates en lactation, où il atteint une concentration environ dix fois plus élevée que la concentration plasmatique.

Au cours des études sur la toxicité de doses multiples menées sur des rats et des chiens, on a surtout observé, comme avec les autres inhibiteurs de la PDE5, des effets cardiovasculaires pouvant essentiellement être attribués aux propriétés vasodilatatrices des inhibiteurs de la PDE5, y compris le vardénafil. Au cours des études sur l'administration de doses multiples, des effets toxiques sur le pancréas, les glandes exocrines et la thyroïde n'ont été observés que chez le rat (et pas chez le chien ni chez la souris). Les effets chez le rat ont été observés avec d'autres inhibiteurs de la phosphodiesterase. Le [Tableau 9](#) présente les importantes constatations des études sur la toxicité chronique ainsi que les

doses et paramètres d'exposition correspondant à la dose minimale à laquelle un effet a été observé au cours des études à long terme.

Tableau 9 : Importantes constatations toxicologiques sur le vardénafil (dose minimale produisant un effet) chez des animaux d'expérience et multiples respectifs de l'exposition chez l'humain à la dose thérapeutique maximale recommandée

Espèce/Durée	Constatation	Dose (mg/kg)	Multiples de l'exposition systémique par rapport à l'exposition clinique	
			C _{max} (µg/L)	ASC (µg*h/L)
Rat, 6 mois	Cœur (femelles seulement) : fibrose myocardique Mortalité (1 sur 20)	75 (femelle)	564	640
Rat, 6 mois	Thyroïde (femelles seulement) : altérations du colloïde	75 (femelle)	564	640
Rat, 6 mois	Glandes exocrines : parotide : hypertrophie diffuse des cellules acineuses; femelles seulement : hypertrophie diffuse des cellules acineuses (glande sous-mandibulaire)	75 (mâle)	265	218
		75 (femelle)	564	640
Rat, 6 mois	Pancréas : hypertrophie diffuse des cellules acineuses	75 (mâle)	265	218
		75 (femelle)	564	640
Rat, 6 mois	Pancréas (mâles seulement) : atrophie focale des cellules acineuses	15 (mâle)	73	25
Rat, 6 mois	Cortex surrénal : petite vacuolisation vésiculaire (granulosa)	15 (mâle)	73	25
		3 (femelle)	35	19
Rat, 2 ans	Thyroïde : hypertrophie des cellules folliculaires	75 (mâle)	390	362
		25 (femelle)	239	229
Rat, 2 ans	Cortex surrénal : petite vacuolisation vésiculaire, hypertrophie diffuse (granulosa)	75 (mâle)	390	362
		25 (femelle)	239	229
Rat, 2 ans	Glandes exocrines : hypertrophie diffuse des cellules acineuses (glandes parotides et sous-mandibulaires)	15 (mâle)	318	71
		25 (femelle)	239	229
Chien, 1 an	Cœur : œdème périartériel	30 (mâle)	264	277
		30 (femelle)	235	212
Chien, 1 an	Réduction de la tension artérielle, augmentation de la fréquence cardiaque	10 (mâle)	101	71
		10 (femelle)	83	64
Données pharmacocinétiques chez l'humain à la dose thérapeutique maximale recommandée (20 mg/jour) aux fins de comparaison :				
Humain (état d'équilibre)		0,4 (homme)	1	1

Tableau 10 : Résultats des études de toxicité aiguë sur l'administration d'une seule dose

Espèce	Voie d'administration	Dose mg/kg/j	N ^{bre} d'animaux/dose	Durée	Constatations
Toxicité d'une dose unique administrée par voie orale à des souris et des rats					
Souris Hsk WIN:NMR	Orale (gavage)	Souris	5/sexe	1 jour	La DL ₅₀ a été de 1000 mg/kg chez les souris des deux sexes.
Rats Hsd Cpb:WU		Rat			La DL ₅₀ a été de 250 mg/kg chez les rats et de 190 mg/kg chez les rates. Les autopsies n'ont pas mis en évidence de modifications liées à la substance étudiée. Les signes de toxicité suivants ont été observés chez les souris : réduction de la motilité, démarche titubante, position abdominale, tremblements, convulsions tonico-cloniques, respiration laborieuse et fente palpébrale étroite. Les rats ont présenté les signes d'intoxication suivants : réduction de la motilité, démarche titubante, position latérale, position abdominale, dos arrondi, respiration laborieuse, fente palpébrale étroite et chromodacryorrhée.
Toxicité d'une dose unique administrée par voie intraveineuse à des souris et des rats					
Souris Hsk WIN:NMR	i.v.	Souris	5/sexe	1 jour	La DL ₅₀ a été de 123 mg/kg chez les souris des deux sexes. La DL ₅₀ a été de 81 mg/kg chez les rats des deux sexes. Aucun signe lié à la substance étudiée n'a été relevé aux autopsies.
Rats Hsd Cpb:WU		Rat			Les symptômes suivants ont été observés chez les souris : réduction et/ou augmentation de la motilité, démarche titubante, position abdominale, tremblements, convulsions tonico-cloniques, respiration laborieuse et fente palpébrale étroite. Les constatations correspondantes chez les rats ont été les suivantes : réduction de la motilité, vocalisation, démarche titubante, position abdominale, tremblements, convulsions tonico-cloniques, respiration laborieuse, respiration haletante et fente palpébrale étroite.

Tableau 11 : Résultats d'études sur la toxicité à long terme de doses multiples de vardénafil

Espèce, souche nombre/sexe/ dose	Dose (mg/kg de poids corporel/jour) Voie d'administration Durée du traitement	Constatations (en fonction de la dose)	Dose à laquelle aucun effet indésirable n'était observé (mg/kg/jour)
Souris (CD-1) 5	0, 40, 200, 1000 ppm par voie orale (eau de boisson) équivalent à 0, 6,7, 36,6, 150,7 mg/kg (mâles); 0, 10,1, 51,0, 203,1 mg/kg (femelles) 14 semaines	Réduction de l'apport hydrique (femelles, 1000 ppm), hausse du taux d'urée (mâles, 1000 ppm) et augmentation du poids du foie, du cœur et de la rate (mâles, 1000 ppm) sans corrélation histopathologique	37 (mâles) 51 (femelles)
Rat Wistar HsdCpd:WU 10	0, 6, 25, 100 voie orale (gavage) 4 semaines	Bouffées congestives (toutes les doses); augmentation de l'activité de la N- et O-déméthylase avec augmentation du poids du foie (100); hypertrophie de la vésicule thyroïdienne (100); légère fibrose myocardique (femelles, 100)	25
Rat (Wistar HsdCpd:WU) 10 (groupe principal) 10 (rétablissement)	0, 1, 5, 25, 125 par voie orale (gavage) 14 semaines 0, 125 par voie orale (gavage) 14 semaines suivies de 4 semaines de rétablissement	Augmentation de la mortalité avec nécrose myocardique (femelles, 125); augmentation réversible de l'apport hydrique (125); augmentation réversible du nombre de globules blancs (125); augmentation de l'activité de la N- et O-déméthylase avec augmentation du poids du foie (mâles, 25; femelles, 125); induction des mono-oxygénases et/ou de l'époxyde hydrolase (125); augmentation passagère de la T ₃ (femelles, 5; mâles, 25); hypertrophie réversible de la vésicule thyroïdienne (femelles, 125); hypertrophie réversible des cellules acineuses des glandes parotides et sous-mandibulaires (25); hypertrophie des cellules acineuses du pancréas exocrine sans évolution (25); légère augmentation non réversible du poids des reins (femelles, 25); augmentation réversible du volume urinaire (femelles, 125)	25

Tableau 11 : Résultats d'études sur la toxicité à long terme de doses multiples de vardénafil

Espèce, souche nombre/sexe/ dose	Dose (mg/kg de poids corporel/jour) Voie d'administration Durée du traitement	Constatations (en fonction de la dose)	Dose à laquelle aucun effet indésirable n'était observé (mg/kg/jour)
Rat (Wistar HsdCpd:WU) 10	0, 3, 15, 75 par voie orale (gavage) 6 mois	Augmentation de la mortalité avec nécrose myocardique (surtout chez les femelles, 75); altérations du colloïde thyroïdien (femelles, 75); hypertrophie réversible des cellules acineuses des glandes parotides et sous-mandibulaires (75); hypertrophie des cellules acineuses du pancréas exocrine (75); atrophie focale des cellules acineuses avec fibrose interstitielle (mâles, 75); petite vacuolisation vésiculaire des cellules de la glomérulée du cortex surrénal (mâles, 15; femelles, 3); tubules basophiles dans les reins (femelles, 75); augmentation du poids relatif des reins (mâles, 75; femelles, 15); augmentation du poids relatif du cœur (15); augmentation du poids relatif des reins (mâles, 15); augmentation du poids relatif des surrénales (75); réduction des taux de glucose et de cholestérol plasmatiques; augmentation du taux de phosphate inorganique dans le plasma (femelles, 75); réduction de l'ASAT et de l'ALAT (mâles, 75); augmentation du volume urinaire (75)	15 (mâles) 3 (femelles)
Rat (Wistar HsdCpd:WU) 50	Mâles : 0, 3, 15, 75 par voie orale (gavage) Femelles : 0, 3, 10, 25 par voie orale (gavage) 24 mois	Augmentation de l'apport hydrique (mâles, 75; femelles, 25); augmentation du poids du foie (mâles, 75; femelles, 25); hypertrophie des cellules acineuses des glandes parotides et sous-mandibulaires (mâles, 15, 75; femelles, 25); hypertrophie diffuse et vacuolisation de la glomérulée des glandes surrénales (mâles, 75; femelles, 25); hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes (mâles, 75); hypertrophie des tubules et du stroma ovariens (femelles, 25); augmentation du volume urinaire (mâles, 75; femelles, 25)	15 (mâles) 10 (femelles)
Chien (beagle) 4	0, 3, 10, 30 par voie orale (gavage) 4 semaines	Légère augmentation de l'activité des enzymes microsomaux hépatiques (EROD) (30); bouffées congestives, réduction de la tension artérielle; augmentation de la fréquence cardiaque (10); œdème sous-épicardique et péri-cardique (10); légère nécrose et fibrose myocardique (30). Par rapport aux animaux témoins, réduction du poids moyen des testicules chez les animaux ayant reçu le vardénafil (dose minimale à laquelle un effet était observé : 3 mg/kg).	3

Tableau 11 : Résultats d'études sur la toxicité à long terme de doses multiples de vardénafil

Espèce, souche nombre/sexe/ dose	Dose (mg/kg de poids corporel/jour) Voie d'administration Durée du traitement	Constatations (en fonction de la dose)	Dose à laquelle aucun effet indésirable n'était observé (mg/kg/jour)
Chien (beagle) 3	0, 1, 5, 12,5 par voie intranasale 4 semaines	Effets adaptatifs locaux dans la cavité nasale par suite des propriétés vasodilatatrices (12,5). Poids moyen des testicules plus faible chez les animaux témoins que chez ceux ayant reçu le vardénafil, mais pas de lien avec la dose ni avec le traitement. Les testicules étaient immatures chez tous les mâles (y compris les animaux témoins).	12,5
Chien (beagle) 4 (groupe principal)	0, 1, 3, 10, 30 par voie orale (gavage) 13 semaines	Réduction de la tension artérielle, augmentation de la fréquence cardiaque (10); augmentation de la fréquence des selles molles (10, 30); yeux et gencives rouges (10); légère altération de la prise de poids (mâles, 30); augmentation de l'activité de la N-déméthylase (30)	3
2 (rétablissement)	0, 30 par voie orale (gavage) 13 semaines suivies de 4 semaines de rétablissement	Légère augmentation du poids du cœur et du foie (mâles, 10); périartérite et/ou artérite légère ou modérée des vaisseaux sanguins cardiaques (30)	
Chien (beagle) 4	0, 3, 10, 30 par voie orale (gavage) 12 mois	Réduction de la tension artérielle, augmentation de la fréquence cardiaque (10); augmentation de la fréquence des selles molles et de la rougeur des muqueuses (10); augmentation du poids relatif des surrénales (femelles, 30); cœur : œdème périartériel (30)	3

Tableau 12 : Résultats des études sur le pouvoir carcinogène du vardénafil

Espèce, souche nombre/sexes/ dose	Dose (mg/kg de poids corporel/jour) Durée du traitement	Résultats	Dose à laquelle aucun effet indésirable n'était observé (mg/kg/jour)
Rat (Wistar HsdCpd:WU) 50	Mâles : 0, 3, 15, 75 par voie orale (gavage) 2 ans Femelles : 0, 3, 10, 25 par voie orale (gavage) 2 ans	Pas de tendance linéaire positive statistiquement significative pour ce qui est des taux d'incidence des tumeurs chez les mâles ni chez les femelles. L'incidence des adénocarcinomes utérins n'a pas été plus élevée chez les animaux ayant reçu le vardénafil que chez les animaux témoins (incidence : animaux témoins : 12; faible dose : 6; dose moyenne : 7; dose élevée : 12) Voir le Tableau 11 pour connaître les effets non-néoplasiques.	75 (mâles) 25 femelles)
Souris (CD-1) 50	0, 40, 200, 1000 ppm par voie orale (eau de boisson) équivalant à 0, 7,0, 31,9, 150,5 mg/kg chez les mâles équivalant à 0, 8,5, 42,1, 193,4 mg/kg chez les femelles 2 ans	Pas de tendance linéaire positive statistiquement significative pour ce qui est des taux d'incidence des tumeurs chez les mâles ni chez les femelles.	151 (mâles) 193 (femelles)

Tableau 13 : Résultats des études sur le pouvoir mutagène/génotoxique du vardénafil

Type d'étude	Espèce ou type de cellules	Doses	Résultats
mutagénicité bactérienne <i>in vitro</i>	<i>S. typhimurium</i> TA 1535, TA 1537, TA 100, TA 98, TA 102	0, 16, 50, 158, 500, 1581, 5000 Φ g/plaque	Négatifs
mutagénicité <i>in vitro</i> dans des cellules de mammifères	Ovaire de hamster chinois V79/HGPRT	0, 2, 3,9, 7,8, 15,6, 31,3, 62,5, 125, 250, 500 Φ g/mL	Négatifs
clastogénicité <i>in vitro</i>	Ovaire de hamster chinois V79	0, 50, 100, 200, 400, 600 Φ g/uL	Négatifs
clastogénicité <i>in vivo</i>	érythroblastés médullaires de souris NMRI	0, 75, 150, 300 mg/kg de poids corporel	Négatifs

Tableau 14 : Résultats des études sur les effets toxiques du vardénafil sur la reproduction et le développement

Type d'étude	Espèce, souche, nombre/sexes/dose	Doses (mg/kg/jour) Voie d'administration Durée du traitement	Constatations importantes (en fonction de la dose)	Dose à laquelle aucun effet indésirable n'était observé (mg/kg/jour)
Segment I Fécondité	Rat (Wistar HsdCpb:WU) 24/sexes/dose	0, 6, 25, 100 par voie orale (gavage) Mâles : 4 semaines avant l'accouplement et pendant l'accouplement Femelles : 2 semaines avant l'accouplement, pendant l'accouplement et jusqu'au 7 ^e jour de la gestation	Réduction du poids corporel, augmentation de l'apport hydrique (25); salivation, réduction de la consommation d'aliments (100); tolérance systémique (25) Pas de constatations en ce qui concerne la fécondité et le développement embryonnaire précoce	100 (fécondité)
Segment II Développement embryofœtal	Rat (Wistar HsdCpb:WU) 24 femelles	0, 3, 18, 100 par voie orale (gavage) du 6 ^e au 17 ^e jour de la gestation	Toxicité maternelle : augmentation de la mortalité et autres signes cliniques de toxicité maternelle, fibrose myocardique (100) Développement embryofœtal : réduction du poids placentaire et fœtal, malformations du squelette (100) attribuables à la toxicité maternelle	18 18; 100 (effets tératogènes spécifiques)
Segment II Développement embryofœtal	Lapin (himalayen CHBB:HM) 20 femelles	0, 3, 18, 90 par voie orale (gavage) du 6 ^e au 20 ^e jour de la gestation	Réduction de la consommation d'aliments et du volume des fèces et de l'urine (urine jaune pâle) (18); perte de poids chez un animal (90)	18
			Développement embryofœtal : réduction du taux de gestation, retard marginal de l'ossification (90)	18
Segment III Développement pré- et postnatal	Rat (Wistar HsdCpb:WU) 25 femelles	0, 1, 8, 60 par voie orale du 6 ^e jour après l'accouplement au 21 ^e jour après la mise bas	F ₀ : perte de poids (60); fibrose myocardique (60) F ₁ : perte de poids, augmentation de la mortalité périnatale (60); retard du développement physique (8)	F ₀ : 8 F ₁ : 1

RÉFÉRENCES

1. Auerbach SM, Gittelman M, Mazzu A, Cihon F, Sundaresan P, White WB. Simultaneous administration of vardenafil and tamsulosin does not induce clinically significant hypotension in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2004 Nov;64(5):998-1003; discussion -4.
2. Ballard SA, Gingell CJ, Tang K, Turner LA, Price ME, Naylor AM. 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 Jun;159(6):2164-71.
3. Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev*. 1995 Oct;75(4):725-48.
4. Bischoff E. Vardenafil: a potent and selective inhibitor of phosphodiesterase Type 5 increases cyclic GMP in rabbit corpus cavernosum. *Int J Impot Res*. 2000;12(Suppl 3):65.
5. Bischoff E, Niewoehner U, Haning H, Es Sayed M, Schenke T, Schlemmer KH. The oral efficacy of vardenafil hydrochloride for inducing penile erection in a conscious rabbit model. *J Urol*. 2001 Apr;165(4):1316-8.
6. Bivalacqua TJ, Champion HC, Hellstrom WJ, Kadowitz PJ. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *Trends Pharmacol Sci*. 2000 Dec;21(12):484-9.
7. Brock G, Nehra A, Lipshultz LI, Gleave M, Seger M, Padma-Nathan H. Influence of vardenafil on erectile dysfunction (ED) and depressive symptoms post radical prostatectomy [abstract]. *Int J Impot Res*. 2002;14(Suppl 3):97.
8. Brock G, Nehra A, Lipshultz LI, Karlin GS, Gleave M, Seger M, et al. Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 2003 Oct;170(4 Pt 1):1278-83.
9. Cappelleri JC, Rosen RC, Smith MD, Mishra A, Osterloh IH. Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the International Index of Erectile Function. *Urology*. 1999 Aug;54(2):346-51.
10. DeBusk R, Drory Y, Goldstein I, Jackson G, Kaul S, Kimmel SE, et al. Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: recommendations of The Princeton Consensus Panel. *Am J Cardiol*. 2000 Jul 15;86(2):175-81.
11. Donatucci C, Pommerville P, Niederberger C, Thibonnier M, Segerson T, McVary K, et al. Vardenafil improved patient satisfaction with erection hardness, orgasmic function, and sexual experience in men with erectile dysfunction [abstract]. *J Urol*. 2003;169:246.
12. Gittelman M, McMahon CG, Rodriguez-Rivera JA, Beneke M, Ulbrich E, Ewald S. The POTENT II randomised trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. *Int J Clin Pract*. Apr;64(5):594-603.
13. Giuliano F, Rubio-Aurioles E, Kennelly M, Montorsi F, Kim ED, Finkbeiner AE, et al. Efficacy and safety of vardenafil in men with erectile dysfunction caused by spinal cord injury. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2):210-6.
14. Goldstein I, Young JM, Fischer J, Bangerter K, Segerson T, Taylor T. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes:

- a multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care*. 2003 Mar;26(3):777-83.
15. Hatzichristou D, Montorsi F, Porst H, Buvat J, Taylor T, Bandel T. A flexible dose regimen of vardenafil for erectile dysfunction: a placebo-controlled trial [abstract]. *Eur Urol*. 2003(Suppl 2):176.
 16. Heinig R, Weimann B, Dietrich H, Bottcher MF. Pharmacokinetics of a new orodispersible tablet formulation of vardenafil: results of three clinical trials. *Clin Drug Investig*. 31(1):27-41.
 17. Hellstrom WJ, Gittelman M, Karlin G, Segerson T, Thibonnier M, Taylor T, et al. Vardenafil for treatment of men with erectile dysfunction: efficacy and safety in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Androl*. 2002 Nov-Dec;23(6):763-71.
 18. Kloner RA. Cardiovascular effects of the 3 phosphodiesterase-5 inhibitors approved for the treatment of erectile dysfunction. *Circulation*. 2004 Nov 9;110(19):3149-55.
 19. Kloner RA. Pharmacology and drug interaction effects of the phosphodiesterase 5 inhibitors: focus on alpha-blocker interactions. *Am J Cardiol*. 2005 Dec 26;96(12B):42M-6M.
 20. Kloner RA, Mohan P, Segerson T. Cardiovascular safety of vardenafil in patients receiving anti-hypertensive medications; a post-hoc analysis of five placebo-controlled clinical trials [abstract]. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:276A, 177A.
 21. Klotz T, Sachse R, Heidrich A, Jockenhovel F, Rohde G, Wensing G, et al. Vardenafil increases penile rigidity and tumescence in erectile dysfunction patients: a RigiScan and pharmacokinetic study. *World J Urol*. 2001 Feb;19(1):32-9.
 22. Levine LA. Diagnosis and treatment of erectile dysfunction. *Am J Med*. 2000 Dec 18;109 Suppl 9A:3S-12S; discussion 29S-30S.
 23. Lincoln TM. Cyclic GMP and mechanisms of vasodilation. *Pharmacol Ther*. 1989;41(3):479-502.
 24. Lue TF. Erectile dysfunction. *N Engl J Med*. 2000 Jun 15;342(24):1802-13.
 25. Montorsi F, Padma-Nathan H, Buvat J, Schwaibold H, Beneke M, Ulbrich E, et al. Earliest time to onset of action leading to successful intercourse with vardenafil determined in an at-home setting: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Sex Med*. 2004 Sep;1(2):168-78.
 26. NIH Consensus Development Panel on Impotence. NIH Consensus Conference. Impotence. . *JAMA*. 1993 Jul 7;270(1):83-90.
 27. Padma-Nathan H, Giuliano F. Oral drug therapy for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am*. 2001 May;28(2):321-34.
 28. Padma-Nathan H, Kaufman J, Taylor T. Earliest time of onset of erections with vardenafil determined in an at-home setting [abstract]. *J Androl*. 2003;24(2nd Annual Meeting Suppl):48.
 29. Porst H, Rosen R, Padma-Nathan H, Goldstein I, Giuliano F, Ulbrich E, et al. The efficacy and tolerability of vardenafil, a new, oral, selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction: the first at-home clinical trial. *Int J Impot Res*. 2001 Aug;13(4):192-9.

30. Porst H, Sharlip ID, Hatzichristou D, Rubio-Aurioles E, Gittelman M, Stancil BN, et al. Extended duration of efficacy of vardenafil when taken 8 hours before intercourse: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol.* 2006 Nov;50(5):1086-94; discussion 94-5.
31. Rosen RC, Bennett A, Ferguson D, Hirsch M, Padma-Nathan H, Wyllie M, editors. Standards for clinical trials in erectile dysfunction: research designs and outcomes assessment. [Erectile Dysfunction: Proceedings of the 1st International Consultation on Erectile Dysfunction held in Paris July 1-3 1999]; 2000; Plymouth, UK: Health Publication Ltd.
32. Saenz de Tejada I. Potentiation of the NO-mediated relaxation of human trabecular penile smooth muscle by the PDE5 inhibitor. *Eur Urol.* 2001;39:S5.
33. Saenz de Tejada I, Angulo J, Cuevas P, Fernandez A, Moncada I, Allona A, et al. The phosphodiesterase inhibitory selectivity and the in vitro and in vivo potency of the new PDE5 inhibitor vardenafil. *Int J Impot Res.* 2001 Oct;13(5):282-90.
34. Saenz de Tejada I, Glina S, Becher E, Ulbrich E, the Vardenafil Study Group. Long-term efficacy and safety of vardenafil: a 12-month double-blind study [abstract]. *Int J Impot Res.* 2002;14(Suppl 3):35.
35. Sperling H, Debruyne F, Boermans A, Beneke M, Ulbrich E, Ewald S. The POTENT I randomized trial: efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med.* Apr;7(4 Pt 1):1497-507.
36. Sperling H, Gittelman M, Norenberg C, Ulbrich E, Ewald S. Efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction in elderly men and those with underlying conditions: an integrated analysis of two pivotal trials. *J Sex Med.* Jan;8(1):261-71.
37. Thadani U, Chrysant S, Mazzu A, Group TVS. The effect of vardenafil, a selective PDE5 inhibitor, on ischemic threshold, exercise tolerance, and circulatory responses during treadmill exercise in men with stable angina pectoris [abstract]. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:336A.
38. Thadani U, Smith W, Nash S, Bittar N, Glasser S, Narayan P, et al. The effect of vardenafil, a potent and highly selective phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction, on the cardiovascular response to exercise in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Dec 4;40(11):2006-12.
39. Valiquette L, Hellstrom WJG, Gittelman M, Barkin J, Thibonnier M. Vardenafil provides reliable efficacy over time in men with erectile dysfunction [abstract]. *Int J Impot Res.* 2002;14(Suppl 3):88.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrSTAXYN®

(comprimés de vardénafil à dissolution orale)

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS

STAXYN® et le comprimé pelliculé ne sont pas interchangeables.

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée par suite de l'approbation de la vente au Canada de STAXYN et est destiné aux consommateurs. Comme ce dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur STAXYN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

Veillez lire attentivement les renseignements qui suivent avant de commencer à prendre le médicament.

Conservez ce dépliant pour vous y référer au besoin. Si vous avez des questions, veuillez les adresser à votre médecin ou à un pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Emploi du médicament

STAXYN est utilisé pour le traitement de la dysfonction érectile. On parle de dysfonction érectile quand un homme ne peut obtenir ou maintenir une érection suffisante pour l'activité sexuelle.

Effets du médicament

STAXYN fait partie d'une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5). En présence de stimulation sexuelle, STAXYN favorise le relâchement des vaisseaux sanguins du pénis, ce qui permet au sang d'entrer dans le pénis et améliore la fonction érectile.

STAXYN n'augmente pas la libido. STAXYN vous aidera à obtenir une érection uniquement si vous êtes stimulé sexuellement.

Situations dans lesquelles il ne faut pas l'utiliser

- si vous prenez un médicament contenant une forme quelconque de dérivé nitré. De la même façon, les hommes qui prennent STAXYN ne doivent jamais prendre de dérivés nitrés. Il y a des dérivés nitrés dans de nombreux médicaments de prescription utilisés pour le traitement de l'angine de poitrine (douleur

thoracique causée par la maladie cardiaque), tels que la nitroglycérine, le mononitrate d'isosorbide et le dinitrate d'isosorbide. Si vous ne savez pas ce que sont les dérivés nitrés ou si vous n'êtes pas certain si un médicament que vous prenez est un dérivé nitré, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien.

- si vous prenez STAXYN avec un dérivé nitré ou un médicament qui contient un dérivé nitré (p. ex. le nitrite de pentyle, ou « poppers »), votre tension artérielle pourrait baisser subitement et suffisamment pour mettre votre vie en danger. Vous pourriez être étourdi, vous évanouir ou même avoir une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.
- si vous prenez du cobicistat, de l'indinavir, du ritonavir, du saquinavir, de l'atazanavir, du kétoconazole, de l'itraconazole, de l'érythromycine ou de la clarithromycine. Le cobicistat, l'indinavir, le ritonavir, le saquinavir et l'atazanavir sont administrés pour le traitement des infections à VIH. Le kétoconazole et l'itraconazole sont administrés contre les infections fongiques. L'érythromycine et la clarithromycine sont des antibiotiques.
- si vous avez déjà présenté une réaction allergique à un des ingrédients que contient STAXYN (voir **Ingrédient médicinal et Ingrédients non médicinaux**).
- si vous avez déjà présenté une perte de la vision dans un œil ou dans les deux yeux en raison d'une maladie appelée neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIANA).
- si vous prenez des stimulateurs de la guanylate cyclase comme le riociguat, il ne faut pas prendre STAXYN.

Ingrédient médicinal

Vardénafil (sous forme de chlorhydrate de vardénafil)

Ingrédients non médicinaux

Les comprimés à dissolution orale STAXYN contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : arôme de menthe poivrée, aspartame, Pharmaburst® B2^a (crospovidone, mannitol, silice colloïdale hydratée et sorbitol) et stéarate de magnésium.

Formes posologiques

Les comprimés STAXYN sont blancs, ronds et biconvexes. Ils ne sont pas pelliculés et ne portent pas d'inscription. STAXYN est présenté en comprimés contenant 10 mg du principe actif, le vardénafil.

^a ® Pharmaburst est une marque déposée utilisée sous licence par Bayer Inc.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou un pharmacien AVANT de prendre STAXYN si vous présentez ou avez déjà présenté un des troubles suivants :

- troubles cardiaques (battements de cœur irréguliers, angine de poitrine, douleurs thoraciques, crise cardiaque ou accident vasculaire cérébral, allongement de l'intervalle QT/QTc ou antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT/QTc). Si vous avez des troubles cardiaques, demandez à votre médecin si votre cœur est assez sain pour fournir l'effort supplémentaire qu'exige l'activité sexuelle.
- érection ayant duré plus de 4 heures
- pression sanguine basse
- hypertension non maîtrisée
- dialyse rénale
- troubles hépatiques graves
- troubles sanguins, y compris anémie drépanocytaire et leucémie
- ulcères d'estomac ou trouble hémorragique quelconque
- malformation du pénis ou maladie de La Peyronie
- grave perte de la vue causée par des lésions au nerf optique attribuables à un apport sanguin insuffisant, dont un trouble appelé neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIANA). Si vous prenez STAXYN et présentez une perte ou une altération de la vue temporaire ou permanente, cessez de prendre STAXYN et téléphonez à votre médecin.
- troubles auditifs ou perte auditive. Des pertes auditives soudaines, partielles ou totales, ont été signalées par suite de l'usage d'inhibiteurs de la PDE5, y compris de STAXYN. Si vous présentez ces symptômes, cessez de prendre STAXYN et appelez votre médecin.
- phénylcétonurie. STAXYN contient de l'aspartame, une source de phénylalanine, et peut nuire aux personnes qui présentent une phénylcétonurie.
- une intolérance au sorbitol. STAXYN contient du sorbitol.

STAXYN ne confère aucune protection contre les maladies sexuellement transmissibles, y compris l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

STAXYN n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments qui peuvent avoir une interaction avec STAXYN sont notamment les suivants :

- dérivés nitrés ou médicaments qui contiennent un dérivé nitré (p. ex. le nitrite de pentyle, ou « poppers »)
- cobicistat, indinavir, ritonavir, saquinavir ou atazanavir (contre les infections à VIH)
- kétoconazole ou itraconazole (contre les infections fongiques)
- gatifloxacine (contre les infections)
- antiarythmiques (contre les battements de cœur irréguliers, p. ex. amiodarone, sotalol, quinidine, procaïnamide)
- alpha-bloquants (contre les problèmes de la prostate ou l'hypertension)
- riociguat (pour réduire la pression sanguine dans les artères transportant le sang du cœur aux poumons). La prise de ce médicament avec STAXYN pourrait avoir de graves répercussions sur votre tension artérielle (voir « **Situations dans lesquelles il ne faut pas l'utiliser** »).

STAXYN pourrait faire augmenter la quantité de certains médicaments dans la circulation sanguine (substrats sensibles de la gp-P), par exemple le dabigatran (utilisé pour prévenir la formation de caillots de sang).

Si vous prenez STAXYN, ne buvez pas de jus de pamplemousse.

STAXYN ne doit pas être pris avec d'autres traitements contre la dysfonction érectile. Si vous consultez un autre médecin pour une raison quelconque, ne manquez pas de lui dire que vous prenez STAXYN.

UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

- Suivez à la lettre les directives du médecin.

Dose habituelle

- Prenez votre comprimé (10 mg) STAXYN de 45 à 90 minutes avant l'activité sexuelle. L'activité sexuelle peut toutefois commencer jusqu'à 8 heures après la prise de STAXYN.
- Ne prenez pas plus de 10 mg de STAXYN par jour.
- Placez le comprimé STAXYN sur la langue. Une fois le comprimé dissous, après quelques secondes, avalez-le avec la salive. Le comprimé STAXYN doit être pris sans liquide.
- Ne retirez le comprimé de son alvéole qu'au moment de la prise. Après vous être assuré d'avoir les mains sèches, tirez sur la plaquette alvéolée et exercez une légère pression sur l'alvéole pour en extraire le comprimé. N'écrasez pas le comprimé.
- STAXYN peut être pris avant ou après un repas.
- L'effet de STAXYN n'est pas modifié par une quantité modérée d'alcool (environ deux verres d'alcool, de vin

ou de bière pour une personne de 70 kg). De grandes quantités d'alcool peuvent toutefois nuire à l'obtention d'une érection. Par conséquent, évitez de consommer de grandes quantités d'alcool avant l'activité sexuelle.

Le médicament vous est destiné et vous ne devez pas donner de comprimés à d'autres personnes, car ils pourraient être nuisibles chez elles, même si elles présentent les mêmes symptômes que vous.

Surdosage

Si vous avez pris une dose de STAXYN supérieure à la dose voulue, communiquez sans tarder avec votre médecin ou un centre antipoison.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme la plupart des médicaments, STAXYN peut causer certains effets secondaires.

Les effets secondaires les plus courants sont les maux de tête et les bouffées congestives (une sensation de cuisson ou de chaleur, habituellement au visage).

Les effets secondaires courants sont indigestion, congestion nasale, étourdissements et mal de dos.

Les effets secondaires moins souvent signalés comprennent perte auditive soudaine, partielle ou totale, et amnésie globale transitoire (perte de mémoire temporaire). Un petit nombre de patients pourraient présenter des anomalies de la vue (p. ex. baisse de la vision, vision trouble, hypersensibilité à la lumière et altération de la discrimination des couleurs [bleu/vert]). Le cas échéant, vous ne devez pas prendre le volant ou actionner de l'équipement lourd avant la disparition des effets indésirables.

Si vous présentez un effet secondaire grave ou qui ne disparaît pas, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien.

- Si vous avez une érection qui dure plus de quatre heures, communiquez sans tarder avec un médecin. Si ce trouble n'est pas immédiatement traité, il peut causer des lésions du tissu pénien et une dysfonction érectile permanente.
- Si vous avez un trouble cardiaque et si des symptômes de crise cardiaque surviennent au début de l'activité sexuelle (tels que douleurs thoraciques, battements de cœur irréguliers ou essoufflement), mettez fin à l'activité sexuelle et consultez un médecin.
- Si vous présentez une réaction allergique après la prise de STAXYN, telle qu'éruption cutanée,

démangeaisons, enflure du visage, des lèvres ou de la gorge ou essoufflement, communiquez sans tarder avec un médecin.

Une perte de vision soudaine, partielle ou totale est survenue dans de rares cas après la prise de médicaments contre la dysfonction érectile, y compris STAXYN. On n'a pas déterminé si la perte de vision était directement liée à la prise d'inhibiteurs de la PDE5 ou à d'autres facteurs. En cas de baisse ou de perte de la vision dans un œil ou dans les deux yeux, cessez de prendre STAXYN et appelez votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/ effet	Consultez votre médecin ou un pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à un pharmacien
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Rare (< 0,1 %)			
Priapisme/érection durant plus de 4 heures			✓
Symptômes de crise cardiaque au début de l'activité sexuelle/douleur thoracique, battements de cœur irréguliers, essoufflement			✓
Réactions allergiques/éruption cutanée, démangeaisons, enflure du visage, des lèvres ou de la gorge, essoufflement			✓

Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement par STAXYN, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Rangez les comprimés STAXYN dans leur emballage d'origine entre 15 et 30 °C. Ne les congelez pas.

Gardez les comprimés hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES PRÉSUMÉS**Programme Canada Vigilance**

En cas de réaction indésirable que vous croyez être associée à l'utilisation d'un produit de santé, vous pouvez en informer le Programme Canada Vigilance d'une des trois façons ci-dessous :

- Rendez-vous sur le site www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Composez sans frais le 1-866-234-2345
- Remplissez le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et retournez-le :
 - sans frais par télécopieur au 1-866-678-6789 ou
 - par la poste :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes « port payé », le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des réactions indésirables sont sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada :

www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

le fabricant, Bayer Inc., au numéro de téléphone ou à l'adresse électronique ci-dessus.

Rédaction du feuillet :



Bayer Inc.
2920 Matheson Boulevard East
Mississauga (Ontario)
L4W 5R6
Canada

Dernière révision : 25 février 2020

© 2020, Bayer Inc.

® MC voir www.bayer.ca/tm-mc.

Bayer

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir de plus amples renseignements, communiquez d'abord avec un professionnel de la santé ou un pharmacien, puis avec le Service de l'information médicale de Bayer au 1-800-265-7382 ou à canada.medinfo@bayer.com.

Pour obtenir le présent dépliant ainsi que la monographie intégrale préparée pour les professionnels de la santé, visitez le site <http://www.bayer.ca> ou communiquez avec