

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-SILDENAFIL R

Comprimés de sildénafil

20 mg de sildénafil (sous forme de citrate de sildénafil)

Norme Teva

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

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (ON)
Canada M1B 2K9

www.tevacanada.com

Numéro de contrôle de la présentation: 275877

Date de rédaction :
Le 17 novembre 2008

Date de révision :
Le 15 avril 2024

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	24
SURDOSAGE.....	26
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	30
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	30
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	32
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	32
ESSAIS CLINIQUES	34
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	40
TOXICOLOGIE	42
RÉFÉRENCES	56
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	58

PrTEVA-SILDENAFIL R

Comprimés de sildénafil
20 mg de sildénafil (sous forme de citrate de sildénafil)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé pelliculé / 20 mg de sildénafil (sous forme de citrate de sildénafil)	Le comprimé renferme les ingrédients suivants : hydrogénophosphate de calcium, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline. L'enrobage du comprimé renferme les ingrédients suivants : hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, talc et dioxyde de titane.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-SILDENAFIL R (citrate de sildénafil) est indiqué pour :

- le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive et de l'hypertension pulmonaire secondaire à une affection des tissus conjonctifs, chez les adultes appartenant à la classe fonctionnelle II ou III de l'OMS qui ne répondent pas au traitement classique. De plus, on a montré que le médicament améliore la capacité d'exercice et retarde l'aggravation de l'état clinique chez les adultes déjà stabilisés sous époprosténol.

Enfants (< 18 ans)

TEVA-SILDENAFIL R n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Enfants** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**, *Données sur l'innocuité issues d'un essai clinique mené chez des enfants*).

CONTRE-INDICATIONS

- Il a été prouvé que le citrate de sildénafil potentialise les effets hypotenseurs des dérivés nitrés chez les volontaires sains et les patients. Il est donc contre-indiqué chez les patients qui prennent des dérivés nitrés ou qui emploient des médicaments à courte durée d'action contenant des dérivés nitrés, car il existe un risque d'hypotension pouvant être mortelle. La prise de dérivés nitrés sous quelque forme que ce soit (p. ex. par voie orale, sublinguale, transdermique ou par inhalation), en traitement continu ou au besoin, est absolument contre-indiquée (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).
- L'emploi de TEVA-SILDENAFIL R est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Voir **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** pour connaître la liste complète des ingrédients.
- L'emploi de TEVA-SILDENAFIL R est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà présenté une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIANA) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- L'emploi de TEVA-SILDENAFIL R est contre-indiqué en association avec les inhibiteurs les plus puissants du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, itraconazole, ritonavir).
- **Crises vaso-occlusives chez les patients atteints de drépanocytose**

Le sildénafil **ne devrait pas** être prescrit aux patients présentant une hypertension pulmonaire secondaire à une drépanocytose. Dans une étude clinique, la survenue de crises vaso-occlusives exigeant une hospitalisation a été signalée plus fréquemment chez les patients recevant du sildénafil que chez ceux du groupe placebo, ce qui a entraîné l'arrêt prématuré de l'étude.

- Comme l'innocuité du sildénafil n'a pas été évaluée dans certains sous-groupes de patients, son emploi est contre-indiqué dans les cas suivants :
 - insuffisance hépatique grave;
 - antécédents récents d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde ou d'arythmie pouvant entraîner la mort;
 - patients qui présentent une coronaropathie causant de l'angine de poitrine instable;
 - hypotension grave (tension artérielle < 90/50 mm Hg) avant le traitement.
- L'administration concomitante d'inhibiteurs de la PDE5, comme TEVA-SILDENAFIL R, et d'activateurs de guanylate cyclase, comme le riociguat, est contre-indiquée, car elle risque d'entraîner des épisodes d'hypotension symptomatique ou de syncope pouvant menacer le pronostic vital.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'administration aux patients atteints d'une maladie veino-occlusive pulmonaire n'est pas recommandée.
- On a démontré que les patients exposés à la NOIANA pouvaient avoir des disques optiques anormaux (p. ex. disques de petite taille) avant l'apparition de la neuropathie. On n'a pas établi de lien de causalité entre le citrate de sildénafil (un inhibiteur de la PDE5) et la NOIANA chez les patients présentant une anomalie des disques optiques. Les médecins qui redoutent le risque global de NOIANA devraient en discuter avec un ophtalmologiste.

Généralités

L'administration de TEVA-SILDENAFIL R (citrate de sildénafil) est déconseillée dans les cas suivants :

- Les vasodilatateurs pulmonaires peuvent aggraver de façon marquée l'état cardiovasculaire des patients atteints d'une maladie veino-occlusive pulmonaire. L'administration de TEVA-SILDENAFIL R (citrate de sildénafil) aux patients atteints d'une affection entraînant une occlusion veineuse est déconseillée à cause de l'absence de données cliniques.
- L'efficacité du sildénafil chez des patients recevant déjà du bosentan n'a pas été démontrée de manière concluante (sur la distance parcourue à l'épreuve de marche en 6 minutes). L'ajout de sildénafil au bosentan n'a pas montré de bienfaits supérieurs à ceux du bosentan en monothérapie. Les résultats de l'épreuve de marche de 6 minutes ont fait ressortir des **différences** entre les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire primitive et les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire secondaire à une affection du tissu conjonctif. Chez ces derniers, on a observé, en moyenne, une **réduction** de la distance parcourue à l'épreuve de marche de 6 minutes dans le groupe recevant le sildénafil et le bosentan, comparativement au groupe traité par le bosentan seul (-18,32 m p/r à 17,50 m). L'administration concomitante de sildénafil et de bosentan n'est pas un choix optimal chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire primitive qui reçoivent un traitement par le bosentan seul et dont l'état est stable. Cette association n'est pas non plus recommandée chez les patients atteints d'une hypertension artérielle pulmonaire secondaire à une affection du tissu conjonctif (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Chez l'humain, Études pharmacodynamiques**).

Avant de prescrire TEVA-SILDENAFIL R (citrate de sildénafile), il est important de prendre connaissance de ce qui suit :

- Lors des essais cliniques, on a noté que le sildénafile exerçait un effet vasodilatateur général qui se traduisait par une baisse transitoire de la tension artérielle (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Avant de prescrire TEVA-SILDENAFIL R, les médecins doivent bien vérifier si leurs patients atteints d'une affection sous-jacente ne risquent pas d'être affectés défavorablement par cet effet vasodilatateur, par exemple, les cas d'hypotension au repos (TA < 90/50), de déplétion liquidienne, d'obstacle grave à l'éjection ventriculaire gauche ou de dystonie neurovégétative.
- Le citrate de sildénafile est également offert sur le marché sous la marque VIAGRA pour le traitement de la dysfonction érectile.

Durant le traitement de la dysfonction érectile, de rares cas de NOIANA ont été rapportés chez des sujets qui prenaient l'un ou l'autre des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 commercialisés. La NOIANA, une maladie rare, peut entraîner divers degrés de cécité permanente et incurable. Sauf quelques exceptions, la plupart de ces sujets avaient des facteurs de risque de NOIANA, y compris, mais sans s'y limiter, les suivants : faible rapport C/D (disque optique de petite taille), âge supérieur à 50 ans, diabète, hypertension, coronaropathie, hyperlipidémie et tabagisme. Dans une étude d'observation, on a voulu déterminer si l'utilisation récente et épisodique d'inhibiteurs de la PDE5 (en tant que classe), laquelle est typique dans le cadre d'un traitement de la dysfonction érectile, était associée à l'apparition soudaine d'une NOIANA. Selon les résultats, après la prise d'un inhibiteur de la PDE5, le risque de NOIANA serait environ 2 fois plus élevé pendant une période équivalant à 5 demi-vies. D'après la littérature médicale, l'incidence annuelle de la NOIANA est de 2,5 à 11,8 cas par 100 000 hommes de 50 ans et plus dans la population générale. On doit recommander aux patients de cesser de prendre le sildénafile et de consulter un médecin sans tarder en cas de perte de vision soudaine.

Les patients qui ont déjà souffert d'une NOIANA présentent un risque accru de récurrence de cette affection. Par conséquent, les médecins doivent discuter avec ces patients du risque de NOIANA de même que de la possibilité que la prise d'inhibiteurs de la PDE5 provoque des effets néfastes chez eux. Les inhibiteurs de la PDE5, y compris le sildénafile, doivent être employés avec prudence chez de tels patients et seulement si l'on estime que les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques.

- On a démontré que les patients exposés à la NOIANA pouvaient avoir des disques optiques anormaux (p. ex. de petite taille) avant l'apparition de la neuropathie. Les médecins qui redoutent le risque global de NOIANA devraient en discuter avec un ophtalmologiste. Les médecins doivent recommander aux patients de cesser de prendre

TEVA-SILDENAFIL R et d'obtenir des soins médicaux en cas de perte soudaine, unilatérale ou bilatérale, de la vision.

L'administration de TEVA-SILDENAFIL R (un inhibiteur de la PDE5) est contre-indiquée chez les patients qui ont déjà reçu un diagnostic de NOIANA (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

- Aucun essai clinique comparatif n'a été réalisé pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du citrate de sildénafil chez les patients atteints de rétinite pigmentaire (dont une minorité souffre de troubles génétiques touchant les phosphodiésterases rétiniennes) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). On doit donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit TEVA-SILDENAFIL R à ces patients.
- De rares cas de chorioretinopathie séreuse centrale, dont la survenue coïncidait dans le temps avec le traitement par le citrate de sildénafil, ont été rapportés depuis la mise sur le marché du produit. On ignore si des problèmes de santé et d'autres facteurs ayant pu causer cette manifestation ont été signalés. Il est impossible de déterminer si cette manifestation est directement attribuable à l'administration de sildénafil, à de possibles facteurs de risque sous-jacents, à une combinaison de ces facteurs ou à d'autres facteurs (voir **Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament**).
- **Alphabloquants** : On recommande la prudence en cas d'administration concomitante d'un inhibiteur de la phosphodiésterase de type 5 (PDE5) et d'un alphabloquant. Les inhibiteurs de la PDE5, y compris le sildénafil, et les agents alpha-adrénoLytiques sont en effet deux classes de vasodilatateurs qui font baisser la tension artérielle. Quand des vasodilatateurs sont administrés en concomitance, on doit donc s'attendre à un effet additif sur la tension artérielle. Chez certains patients, la baisse tensionnelle peut être assez forte pour entraîner des symptômes d'hypotension. À l'issue des études sur l'interaction du sildénafil avec des alphabloquants (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**), on a rapporté des cas d'hypotension se manifestant par des étourdissements et une sensation ébrieuse. Par conséquent, avant d'amorcer le traitement par le sildénafil, on doit s'assurer de la stabilité de l'état hémodynamique des patients sous alphabloquants, cela afin de réduire au minimum le risque d'hypotension orthostatique. En outre, le médecin doit informer son patient des mesures à prendre en cas d'hypotension orthostatique. Aucun cas de syncope ni d'évanouissement n'a été signalé au cours de ces études, mais il faut tenir compte du fait que l'innocuité d'un traitement combinant un inhibiteur de la PDE5 et un alphabloquant peut être affectée par d'autres variables, y compris une déplétion intravasculaire et l'administration concomitante d'antihypertenseurs.
- TEVA-SILDENAFIL R doit être administré avec prudence aux patients qui présentent des déformations anatomiques de la verge (déviations péniennes, fibrose caverneuse ou maladie de La Peyronie) ou aux patients ayant une affection les prédisposant au priapisme (drépanocytose, myélome multiple ou leucémie).

Des cas d'érection prolongée et de priapisme ont été signalés depuis la mise sur le marché du sildénafil. Si une érection dure plus de 4 heures, le patient doit obtenir sans tarder de l'aide médicale. Le priapisme, s'il n'est pas traité sans délai, peut entraîner des lésions irréversibles du tissu pénien ou une impuissance permanente (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

- Chez l'humain, le sildénafil pris seul ou avec de l'acide acétylsalicylique n'a aucun effet sur le temps de saignement. Des essais *in vitro* sur les plaquettes humaines indiquent que le sildénafil potentialise l'effet antiagrégant du nitroprussiate de sodium (précurseur du monoxyde d'azote). L'association d'héparine et de sildénafil a un effet additif sur le temps de saignement chez le lapin anesthésié, mais cette interaction n'a pas fait l'objet d'études chez l'homme (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).
- La fréquence d'épistaxis a été plus élevée lorsque l'hypertension artérielle pulmonaire était secondaire à une affection du tissu conjonctif (sildénafil : 12,9 %, placebo : 0 %) que dans les cas d'hypertension artérielle pulmonaire primitive (sildénafil : 2,3 %, placebo : 2,4 %). La fréquence d'épistaxis a également été plus élevée chez les patients traités en concomitance par le sildénafil et un anticoagulant du groupe des antivitamines K pris par voie orale (8,8 % p/r à 1,7 % en l'absence d'un traitement par une antivitamine K).
- On ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité du citrate de sildénafil chez les patients qui présentent des troubles hémorragiques ou un ulcère gastroduodéal évolutif. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit TEVA-SILDENAFIL R à ces patients.
- L'innocuité et l'efficacité du sildénafil en cas d'administration concomitante d'un autre inhibiteur de la PDE5, y compris VIAGRA, n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire. Par conséquent, une telle association n'est pas recommandée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicamenteuses graves**).

Appareil cardiovasculaire

Aucun essai clinique comparatif n'a été réalisé pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du citrate de sildénafil chez le groupe de patients qui suit. On doit donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit TEVA-SILDENAFIL R à ces patients :

- Patients hypertendus (TA > 170/110 mm Hg).

Facteurs de risque cardiovasculaire

Depuis la mise sur le marché du sildénafil pour traiter la dysfonction érectile, des manifestations cardiovasculaires graves dont la survenue coïncidait avec la prise du médicament ont été signalées : infarctus du myocarde, angine instable, mort subite d'origine cardiaque, arythmie ventriculaire, hémorragie vasculaire cérébrale, accident ischémique transitoire, hypertension et hypotension. La plupart des patients en cause présentaient déjà des facteurs de risque cardiovasculaire. Un grand nombre de ces manifestations se sont produites pendant ou peu de temps après l'activité sexuelle et quelques-unes, peu après la prise de sildénafil, sans qu'il y ait eu d'activité sexuelle. Il est impossible de déterminer si ces manifestations sont directement attribuables à ces facteurs ou à d'autres facteurs (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

Fonction auditive

Des cas de perte soudaine, partielle ou totale, de l'ouïe ont été associés à la prise d'inhibiteurs de la PDE5, y compris TEVA-SILDENAFIL, dans le cadre du programme de pharmacovigilance. Ces manifestations, qui étaient parfois accompagnées d'acouphènes et d'étourdissements, coïncidaient dans le temps avec la prise d'inhibiteurs de la PDE5, y compris le citrate de sildénafil. Dans certains cas, des problèmes de santé et d'autres facteurs ayant pu causer ces manifestations ont été signalés et, souvent, les renseignements concernant le suivi médical étaient limités. Il est impossible de déterminer si la perte de l'ouïe est directement attribuable à la prise des inhibiteurs de la PDE5 ou à d'autres facteurs (voir **Effets indésirables observés après la commercialisation**). On doit recommander aux patients de consulter un médecin sans tarder en cas de perte soudaine, partielle ou totale, de l'ouïe.

Peau et annexes cutanées

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

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucun signe de tératogenèse, d'embryotoxicité ou de fœtotoxicité n'a été observé chez les rats et les lapins ayant reçu jusqu'à 200 mg/kg/jour de sildénafil durant la période d'organogenèse. On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration du sildénafil chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont cependant mis en évidence des effets toxiques associés au développement postnatal (voir **TOXICOLOGIE**).

En raison de l'absence de données, TEVA-SILDENAFIL R ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, à moins que cela ne soit absolument nécessaire.

Femmes qui allaitent : Aucune étude comparative rigoureuse n'a été menée chez des femmes qui allaitent. Des données limitées indiquent que le sildénafil et son métabolite actif sont excrétés

en très faibles concentrations dans le lait maternel. Les prescripteurs doivent évaluer avec soin la nécessité clinique d'administrer TEVA-SILDENAFIL R à la mère et les effets indésirables que pourrait subir le nourrisson.

Fertilité : Les données non cliniques issues d'études conventionnelles sur la fertilité n'ont révélé aucun risque particulier pour l'humain.

Enfants (< 18 ans) : TEVA-SILDENAFIL R n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans.

Lors d'un essai de longue durée mené chez des enfants atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, on a observé un taux de mortalité plus important chez les patients qui ont reçu une dose élevée de sildénafil. Les premiers décès sont survenus après environ un an de traitement, et leurs causes étaient caractéristiques de celles qu'on observe habituellement chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE** et **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**, *Données sur l'innocuité issues d'un essai clinique mené chez des enfants*).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : On a observé une baisse de la clairance du sildénafil chez des volontaires sains âgés, mais leur nombre était insuffisant pour déterminer si leur réponse au traitement diffère de celle des sujets plus jeunes. Selon les rapports cliniques, aucune différence de la réponse n'a été décelée entre les personnes âgées atteintes d'hypertension artérielle pulmonaire et les plus jeunes. De façon générale, il faut choisir soigneusement la dose administrée aux patients âgés, pour tenir compte d'une fréquence plus élevée des cas de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de la présence d'une affection sous-jacente ou encore, d'autres médicaments (voir **PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Association de citrate de sildénafil et d'époprosténol : voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **Interactions médicament-médicament**.

Renseignements pour les patients

Les médecins devraient aviser les patients des contre-indications à la prise de TEVA-SILDENAFIL R en même temps que des dérivés nitrés, qu'ils soient pris régulièrement ou de façon intermittente.

Les médecins doivent recommander aux patients de cesser de prendre TEVA-SILDENAFIL R et d'obtenir des soins médicaux immédiats en cas de perte soudaine, unilatérale ou bilatérale, de la vision, qui peut être un signe de NOIANA, une affection qui altère la vision et peut entraîner une cécité permanente. De rares cas ont été rapportés chez des sujets traités pour une dysfonction érectile par l'un ou l'autre des inhibiteurs de la PDE5 commercialisés pour cette indication. Si la

perte de vision est attribuée à une NOIANA, il est déconseillé de poursuivre l'administration de TEVA-SILDENAFIL R (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines

Comme des étourdissements et des troubles de la vue ont été signalés durant les essais cliniques sur le sildénafil, les patients devraient être informés des effets que peut entraîner la prise de TEVA-SILDENAFIL R avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. L'effet du sildénafil sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'a pas été évalué.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Sildénafil – Administration par voie orale

Les données sur l'innocuité du citrate de sildénafil proviennent d'un seul essai déterminant mené chez 68 (25 %) hommes et 209 (75 %) femmes (277 patients traités pour l'hypertension artérielle pulmonaire) qui a été suivi d'une prolongation en mode ouvert. Les 259 sujets qui ont terminé l'essai déterminant ont été admis à une étude de prolongation de longue durée. On a évalué des doses de citrate de sildénafil allant jusqu'à 80 mg, 3 f.p.j., et après 3 ans, 87 % des 183 patients toujours sous traitement recevaient 80 mg de citrate de sildénafil, 3 f.p.j.

Le taux global d'abandons du sildénafil administré à la dose recommandée de 20 mg 3 f.p.j. était faible, soit 2,9 %, et identique à celui du placebo (2,9 %).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Sildénafil – Administration par voie orale

Le tableau 1 comporte la liste des effets indésirables observés chez au moins 3 % des sujets traités par le sildénafil à raison de 20, 40, ou 80 mg, 3 f.p.j., et dont la fréquence a été plus élevée avec le sildénafil qu'avec le placebo au cours de l'essai déterminant, comparatif avec placebo, ayant porté sur le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

Tableau 1 – Effets indésirables plus fréquents avec le sildénafil observés chez ≥ 3 % des patients ($n \geq 2$ patients) – résultats exprimés en pourcentage

EFFET INDÉSIRABLE (%)	Placebo (N = 70)	GROUPES TRAITÉS PAR LE SILDÉNAFIL			
		20 mg (N = 69)	40 mg (N = 67)	80 mg (N = 71)	Total (N = 207)
Céphalée	39	46	42	49	46
Bouffées vasomotrices	4	10	9	16	12
Dyspepsie	7	13	8	13	11
Dorsalgie	11	13	13	9	12
Diarrhée	6	9	12	10	10
Douleur aux extrémités	6	7	15	9	10
Myalgie	4	7	6	14	9
Toux	6	7	5	9	7
Épistaxis	1	9	8	4	7
Pyrexie	3	6	3	10	6
Grippe	3	6	6	4	5
Vertige	1	1	5	3	3
Gastrite	0	3	3	4	3
Érythème	0	6	2	1	3
Insomnie	1	7	6	4	6
Troubles visuels	0	0	5	7	4
Dyspnée (exacerbation)	3	7	2	1	3
Sinusite	0	3	5	1	3
Paresthésie	0	3	5	1	3
Rhinite	0	4	2	3	3

Des réactions indésirables médicamenteuses ont été signalées lors d'une étude comparative avec placebo dans le cadre de laquelle le citrate de sildénafil a été administré comme traitement d'appoint à l'époprosténol par voie intraveineuse à des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, avec ajustement de la dose de citrate de sildénafil par palier fixe (dose initiale recommandée de 20 mg 3 f.p.j., portée à 40 mg 3 f.p.j., puis à 80 mg 3 f.p.j.). Les effets indésirables d'importance clinique signalés par ≥ 2 % des patients du groupe citrate de sildénafil sont présentés au tableau 2. Le traitement a duré 16 semaines et le taux global d'abandons en raison d'effets indésirables s'est chiffré à 5,2 % chez les patients traités par l'association sildénafil/époprosténol, comparativement à 10,7 % dans le groupe recevant l'association placebo/époprosténol. En tout, 242 sujets ont terminé l'étude initiale et ont été admis à une étude de prolongation de longue durée. Des doses allant jusqu'à 80 mg, 3 f.p.j., ont été évaluées et, après 3 ans, 68 % des 133 patients traités recevaient 80 mg de citrate de sildénafil, 3 f.p.j.

Tableau 2 – Effets indésirables toutes causes confondues signalés par ≥ 2 % des patients ayant reçu l'association sildénafil-époprosténol et à une fréquence plus grande que dans le groupe placebo

Effets indésirables	Pourcentage de sujets ayant signalé l'effet	
	Placebo + époprosténol (N = 131)	Sildénafil + époprosténol (N = 134)
Troubles sanguins et lymphatiques		
Anémie	3,1	4,5
Troubles cardiaques		
Palpitations	6,1	7,5
Troubles endocriniens		
Hyperthyroïdie	0,8	2,2
Troubles oculaires		
Chromatopsie	0	5,2
Hyperémie oculaire	0	2,2
Vision trouble	1,5	4,5
Troubles digestifs		
Distension abdominale	0,8	3
Diarrhée	18,3	25,4
Sécheresse de la bouche	0	3,7
Reflux gastro-œsophagien pathologique	0,8	6
Nausée	18,3	34,3
Hémorragie rectale	0	2,2
Vomissements	9,9	14,9
Troubles généraux et atteintes au point d'administration		
Asthénie	20,6	23,9
Douleur thoracique	9,9	14,2
Frissons	0	5,2
Malaise	0,8	2,2
Œdème	13	24,6
Douleur	2,3	4,5
Infections et infestations		
Bronchite	0,8	3,7
Cellulite	1,5	3,7
Gastroentérite	0,8	2,2
Infection des voies respiratoires supérieures	9,2	15,7
Résultats d'examen		
Augmentation du rapport normalisé international (RNI)	3,1	5,2
Troubles du métabolisme et de		

Tableau 2 – Effets indésirables toutes causes confondues signalés par ≥ 2 % des patients ayant reçu l’association sildénafil-époprosténol et à une fréquence plus grande que dans le groupe placebo

Effets indésirables	Pourcentage de sujets ayant signalé l’effet	
	Placebo + époprosténol (N = 131)	Sildénafil + époprosténol (N = 134)
la nutrition		
Anorexie	1,5	4,5
Hypervolémie	1,5	3,7
Troubles de l’appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
Arthralgie	2,3	6,7
Dorsalgie	3,1	4,5
Myalgie	5,3	9,7
Douleur aux extrémités	6,1	17,2
Douleur à la mâchoire	8,4	10,4
Douleur à l’épaule	1,5	2,2
Troubles du système nerveux		
Étourdissement	19,1	20,9
Céphalée	33,6	56,7
Hypoesthésie	1,5	3
Troubles mentaux		
Anxiété	1,5	3
Troubles rénaux et urinaires		
Insuffisance rénale	1,5	2,2
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Épistaxis	5,3	9
Hémoptysie	1,5	2,2
Hypoxie	1,5	3
Congestion nasale	2,3	9
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés		
Éruption	10,7	17,2
Troubles vasculaires		
Bouffées vasomotrices	13	19,4
Hypotension	6,1	9

Au total, 10 sujets souffrant d’hypertension artérielle pulmonaire ont été admis à l’étude et l’ont terminée. L’amplitude des variations orthostatiques moyennes des tensions artérielles systolique et diastolique au fil du temps a été faible (< 10 mm de Hg) et, plus de 2 heures après l’administration du médicament, la tension artérielle est retournée aux valeurs initiales. Aucun

symptôme d'hypotension n'a été associé à ces variations. Quant aux variations moyennes de la fréquence cardiaque, elles n'étaient pas cliniquement significatives. Trois effets indésirables (bouffées vasomotrices, flatulence et bouffées de chaleur) sont survenus chez deux patients. Un sujet atteint de myocardopathie ischémique grave a présenté une réaction indésirable grave se manifestant par une fibrillation ventriculaire; il est décédé 6 jours après avoir reçu le médicament à l'étude, mais on a jugé que cette complication n'était pas liée au médicament.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament

Appareil cardiovasculaire :

Depuis la mise sur le marché du citrate de sildénafil aux doses indiquées pour traiter la dysfonction érectile, des accidents cardiovasculaires, vasculaires cérébraux et vasculaires graves dont la survenue coïncidait dans le temps avec le traitement par le citrate de sildénafil ont été rapportés, notamment : infarctus du myocarde, mort subite par arrêt cardiaque, arythmie ventriculaire, hémorragie vasculaire cérébrale, crise ischémique transitoire, hypertension, hémorragie pulmonaire, hémorragie cérébrale et hémorragie sous-arachnoïdienne. La plupart des patients en cause présentaient déjà des facteurs de risque cardiovasculaire. Bon nombre de ces accidents se sont produits pendant ou peu de temps après l'activité sexuelle et quelques-uns peu après la prise du sildénafil, sans qu'il y ait eu d'activité sexuelle. D'autres encore sont survenus des heures ou des jours après la prise de sildénafil suivie de relations sexuelles. Il est impossible de déterminer s'ils sont directement attribuables au citrate de sildénafil, à l'activité sexuelle, aux maladies cardiovasculaires sous-jacentes, à une combinaison de ces facteurs ou encore à d'autres facteurs.

Système nerveux : Crises convulsives, récurrence de crises convulsives, amnésie globale temporaire

Fonction auditive :

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

De rares cas de chorioretinopathie séreuse centrale, dont la survenue coïncidait dans le temps avec le traitement par le citrate de sildénafil, ont été rapportés dans le cadre du programme de pharmacovigilance. On ignore si des problèmes de santé et d'autres facteurs ayant pu causer cette manifestation ont été signalés. Il est impossible de déterminer si cette manifestation est directement attribuable à l'administration de sildénafil, à de possibles facteurs de risque sous-

jacents, à une combinaison de ces facteurs ou à d'autres facteurs (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Peau et annexes cutanées : Syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et érythème polymorphe

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : Priapisme, augmentation et prolongation des érections

Données sur l'innocuité issues d'un essai clinique mené chez des enfants

Les effets indésirables signalés chez ≥ 3 % des 229 sujets traités par le sildénafil (toutes doses confondues) étaient les suivants :

Hypertension artérielle pulmonaire

Selon les données recueillies pendant plus de 7 ans après le début d'une étude d'innocuité comparative avec placebo menée chez des enfants de 1 à 17 ans atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, 42 décès ont été signalés, lesquels étaient liés à la dose. Les effets indésirables suivants ont été signalés au cours de l'étude :

Affections oculaires : altération de la vue (3 %)

Affections gastro-intestinales : vomissements (22 %), diarrhée (15 %), nausées (9 %), dyspepsie (6 %)

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : pyrexie (17 %)

Évaluations : baisse de la tension artérielle diastolique

Atteintes des tissus ostéomusculaires ou conjonctifs : douleur aux extrémités (4 %)

Troubles du système nerveux : céphalées (26 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épistaxis (12 %), rhinorrhée (3 %)

Infections et infestations respiratoires : infection des voies respiratoires supérieures (31 %), bronchite (20 %), pharyngite (18 %), grippe (12 %), pneumonie (10 %)

La plupart des effets indésirables ont été d'intensité légère ou modérée.

Hypertension artérielle pulmonaire persistante du nouveau-né

Une étude à deux bras, à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par placebo a été menée en groupes parallèles chez 59 nouveau-nés atteints d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPNN) ou à risque d'HPPNN en raison d'insuffisance respiratoire hypoxique avec indice d'oxygénation (IO) > 15 et < 60 . Le principal objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du sildénafil IV comme traitement d'appoint à l'inhalation d'oxyde nitrique (NOi), comparativement à l'administration de NOi seul. L'ajout de sildénafil IV au NOi n'a pas entraîné de différence statistiquement significative quant aux échecs thérapeutiques.

Étant donné que les avantages ne surpassent pas les risques, le sildénafil IV ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés atteints d'HPPNN.

Des effets secondaires toutes causes confondues apparus au cours du traitement et des effets secondaires graves ont été signalés chez respectivement 22 (75,9 %) et 7 (24,1 %) sujets du groupe sous NOi + sildénafil IV, et chez respectivement 19 (63,3 %) et 2 (6,7 %) sujets du groupe sous NOi + placebo. Dans le cas des effets secondaires toutes causes confondues apparus au cours du traitement, les plus fréquents à avoir été signalés étaient l'hypotension (8 [27,6 %] sujets), l'hypokaliémie (7 [24,1 %] sujets), l'anémie et le syndrome de sevrage (4 [13,8 %] sujets chacun) et la bradycardie (3 [10,3 %] sujets) dans le groupe sous NOi + sildénafil IV, et le pneumothorax (4 [13,3 %] sujets), l'anémie, l'œdème, l'hyperbilirubinémie, une hausse de la protéine C réactive et l'hypotension (3 [10,0 %] sujets chacun) dans le groupe sous NOi + placebo. Dans les deux groupes, la plupart des événements étaient d'intensité légère.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

- La prise de dérivés nitrés sous quelque forme que ce soit est absolument contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).
- Autres inhibiteurs de la PDE5 ou vasodilatateurs (alphanbloquants, antihypertenseurs, etc.; voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Aperçu

Études *in vitro*

Le sildénafil est principalement métabolisé par les isoenzymes 3A4 (voie métabolique principale) et 2C9 (voie métabolique secondaire) du cytochrome P₄₅₀ (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Par conséquent, les inhibiteurs de ces isoenzymes peuvent réduire la clairance du sildénafil, tandis que les inducteurs peuvent l'augmenter.

Le sildénafil est un faible inhibiteur des isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 (CI₅₀ > 150 µM) du cytochrome P₄₅₀. Il ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des molécules qui sont des substrats de ces isoenzymes du cytochrome P₄₅₀ à des concentrations pertinentes en clinique.

Études *in vivo*

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

Les interactions décrites ci-dessous sont fondées sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur un risque théorique établi d'après l'intensité et la gravité de la réaction (c.-à-d., mettant en cause des associations contre-indiquées).

Interactions médicament-médicament

À moins d'indications contraires, les études sur les interactions médicamenteuses ont été réalisées chez des hommes en santé qui recevaient du sildénafil par voie orale. Les résultats obtenus peuvent être appliqués à d'autres populations et à d'autres voies d'administration.

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
Cimétidine (800 mg)	EC	La cimétidine, un inhibiteur non spécifique du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 56 % de la concentration plasmatique du sildénafil lorsqu'elle a été administrée en association avec le sildénafil (50 mg) à des volontaires sains.	Une surveillance clinique étroite est conseillée.
Antibiotiques Macrolides Érythromycine Clarithromycine et télithromycine	EC T	L'administration d'une seule dose de 100 mg de sildénafil en association avec de l'érythromycine, un inhibiteur modéré du CYP3A4, à l'état d'équilibre (soit après la prise de 500 mg, 2 f.p.j. pendant 5 jours) a entraîné une augmentation de 182 % de l'exposition générale au sildénafil (ASC). On peut s'attendre à ce que des inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme la clarithromycine et la télithromycine aient des effets à mi-chemin entre ceux du ritonavir et des inhibiteurs modérés du CYP3A4 comme le saquinavir ou l'érythromycine; on présume que l'exposition devrait être multipliée par 7.	On devrait envisager de ramener la dose à 20 mg 2 f.p.j. lorsque le sildénafil est administré à des patients qui reçoivent déjà des inhibiteurs modérés du CYP3A4 comme l'érythromycine ou le saquinavir. L'administration concomitante de sildénafil avec ces inhibiteurs du CYP3A4 n'est pas recommandée.
Néfazodone	T	On peut s'attendre à ce que des inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme la néfazodone aient des effets à mi-chemin entre ceux du ritonavir et des inhibiteurs modérés du CYP3A4 comme le saquinavir ou	L'administration concomitante de sildénafil avec ces inhibiteurs du CYP3A4 n'est pas recommandée.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
		l'érythromycine; on présume que l'exposition devrait être multipliée par 7.	
Antifongiques azolés Kétoconazole et itraconazole	T	La prise d'inhibiteurs encore plus puissants du CYP3A4, comme le kétoconazole et l'itraconazole, aura donc des effets semblables à ceux du ritonavir, soit la multiplication par un facteur de 11 de l'exposition (ASC) au sildénafil (voir CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).	L'administration concomitante de sildénafil avec ces inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée.
Inhibiteurs de la protéase du VIH Saquinavir	EC	Chez des volontaires sains, l'administration d'une seule dose de 100 mg de sildénafil en association avec du saquinavir, un inhibiteur de la protéase du VIH qui inhibe aussi modérément le CYP3A4, à l'état d'équilibre (1200 mg, 3 f.p.j.) a entraîné une augmentation de 140 % de la C _{max} du sildénafil et de 210 % de son ASC (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Au cours de l'étude menée chez des volontaires sains, l'administration de 100 mg de sildénafil n'a pas affecté la pharmacocinétique du saquinavir (1200 mg, 3 f.p.j.), un inhibiteur de la protéase du VIH, à l'état d'équilibre.	On devrait surveiller l'innocuité et envisager de ramener la dose à 20 mg 2 f.p.j. lorsque le sildénafil est administré à des patients qui reçoivent déjà des inhibiteurs modérés du CYP3A4 tel que le saquinavir.
Ritonavir	EC	Chez des volontaires sains, l'administration d'une seule dose de 100 mg de sildénafil en association avec du ritonavir (un inhibiteur de la protéase du VIH qui est aussi un inhibiteur très puissant du cytochrome P ₄₅₀) à l'état d'équilibre (500 mg, 2 f.p.j.) a entraîné une augmentation de 300 % de la C _{max} du sildénafil (multiplication de la C _{max} par un facteur de 4) et de 1000 % de son ASC (multiplication de l'ASC par un facteur de 11). Après 24 heures, la concentration plasmatique du sildénafil était environ 40 fois supérieure à celle du sildénafil	L'administration concomitante de sildénafil avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, comme le ritonavir, est contre-indiquée.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
		<p>administré seul. Ces données corroborent les effets marqués du ritonavir sur de nombreux substrats du cytochrome P₄₅₀ (voir CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).</p> <p>Au cours d'une étude menée chez des volontaires sains, l'administration de 100 mg de sildénafil n'a pas affecté la pharmacocinétique du ritonavir (500 mg, 2 f.p.j.), un inhibiteur de la protéase du VIH, à l'état d'équilibre.</p> <p>On n'a pas évalué les interactions entre d'autres inhibiteurs de la protéase du VIH et le sildénafil, mais un emploi concomitant ferait probablement augmenter la concentration du sildénafil.</p>	
Inhibiteurs faibles ou modérés du CYP3A4	EC	L'analyse des données pharmacocinétiques observées chez des participants aux essais cliniques indique une réduction d'environ 30 % de la clairance du sildénafil lors de son administration avec un inhibiteur léger ou modéré du CYP3A4.	<p>L'exposition au sildénafil à une posologie de 80 mg, 3 f.p.j., sans autre médication, se révèle 5 fois plus élevée qu'à la posologie de 20 mg, 3 f.p.j.</p> <p>On devrait surveiller l'innocuité et envisager de ramener la dose à 20 mg 2 f.p.j. lorsque le sildénafil est administré à des patients qui reçoivent déjà des inhibiteurs modérés du CYP3A4.</p>
Bêtabloquants	EC	L'analyse des données pharmacocinétiques observées chez des participants aux essais cliniques indique une réduction d'environ 34 % de la clairance du sildénafil lors de son administration avec un bêtabloquant, ce qui multiplie par 1,5 la concentration de sildénafil.	On devrait surveiller l'innocuité et envisager de diminuer la dose.
Inducteurs du CYP3A4	EC	L'analyse des données pharmacocinétiques observées chez des participants aux essais cliniques indique une augmentation environ 3 fois plus importante de la clairance du sildénafil lors de son administration avec un inducteur léger du CYP3A4, ce qui correspond à l'effet qu'exerce le bosentan sur la	<p>L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 devrait entraîner une baisse marquée de la concentration plasmatique du sildénafil.</p> <p>Une surveillance de l'innocuité est donc requise et une modification (augmentation) de la posologie</p>

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
		clairance du sildénafil chez les sujets en santé.	pourrait être nécessaire.
Bosentan	EC	<p>Selon une étude menée chez des volontaires sains de sexe masculin, l'administration concomitante de sildénafil à l'état d'équilibre (80 mg, 3 f.p.j.) et de bosentan, un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (inducteur modéré des isoenzymes CYP3A4 et CYP2C9 et peut-être aussi CYP2C19) à l'état d'équilibre (125 mg, 2 f.p.j.) a entraîné une baisse de 62,6 % de l'ASC du sildénafil et une baisse de 55,4 % de sa C_{max}. L'association des deux médicaments n'a pas fait varier la tension artérielle de façon notable (mesurée en décubitus et en station debout) et elle a été bien tolérée par les volontaires sains.</p> <p>Le sildénafil à l'état d'équilibre (80 mg, 3 f.p.j.) a entraîné une hausse de 49,8 % de l'ASC et de 42 % de la C_{max} du bosentan (125 mg, 2 f.p.j.). L'efficacité du sildénafil chez des patients recevant déjà du bosentan n'a pas été démontrée de manière concluante (sur la distance parcourue à l'épreuve de marche en 6 minutes). L'ajout de sildénafil au bosentan n'a pas montré de bienfaits supérieurs à ceux du bosentan en monothérapie. Les résultats de l'épreuve de marche de 6 minutes ont fait ressortir des différences entre les patients atteints d'une hypertension artérielle pulmonaire primitive et les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire secondaire à une affection du tissu conjonctif. Chez ces derniers, on a observé une réduction de la distance parcourue à l'épreuve de marche de 6 minutes dans le groupe recevant le sildénafil et le bosentan, comparativement au groupe traité par le bosentan seul (-18,32 m p/r à 17,50 m).</p>	<p>Il n'existe pas de données à l'appui de l'augmentation de la dose de sildénafil lorsqu'il est administré conjointement au bosentan.</p> <p>L'emploi concomitant de sildénafil et de bosentan n'est pas recommandé chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire secondaire à une affection du tissu conjonctif.</p>
Alphabloquant			

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
Doxazosine	EC	<p>Au cours d'études sur les interactions médicamenteuses, des patients atteints d'une hypertrophie bénigne de la prostate stabilisée par la doxazosine (4 mg ou 8 mg), un alphabloquant, ont reçu en concomitance du sildénafil (25 mg, 50 mg ou 100 mg). On a observé chez les sujets étudiés une réduction additionnelle moyenne des tensions artérielles systolique et diastolique, mesurées en décubitus, de 7/7 mm Hg, 9/5 mm Hg et 8/4 mm Hg, respectivement.</p> <p>On a également observé une réduction additionnelle moyenne des tensions artérielles, mesurées en station debout, de 6/6 mm Hg, 11/4 mm Hg et 4/5 mm Hg, respectivement. On a rapporté à l'occasion des cas d'hypotension orthostatique chez certains patients. Les symptômes rapportés comprennent des étourdissements et une sensation ébrieuse, mais pas de syncope (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).</p> <p>L'administration concomitante de doses uniques de doxazosine (4 ou 8 mg) et de sildénafil (25 ou 50 mg) n'a produit aucun effet d'importance clinique sur les paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre de ces médicaments (ASC, C_{max} et T_{max}).</p>	<p>On recommande la prudence en cas d'administration concomitante de sildénafil et d'un alphabloquant.</p> <p>Une surveillance de l'innocuité est donc requise et une modification (diminution) de la posologie pourrait être nécessaire.</p>
Contraceptifs oraux	EC	<p>L'administration concomitante d'un contraceptif oral (30 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de lévonorgestrel) n'a pas affecté la pharmacocinétique du sildénafil.</p> <p>Le sildénafil n'a pas affecté la concentration plasmatique des contraceptifs oraux (30 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de lévonorgestrel).</p>	
Antiacide	EC	Des doses uniques d'un antiacide	

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
		(hydroxyde de magnésium et d'aluminium) n'ont pas affecté la biodisponibilité du sildénafil.	
Amlodipine	EC	L'administration concomitante par voie orale de sildénafil (100 mg) et d'amlodipine, à raison de 5 mg ou de 10 mg, à des patients hypertendus a entraîné une réduction supplémentaire moyenne de 8 mm Hg de la tension systolique et de 7 mm Hg de la tension diastolique, en décubitus.	Une surveillance de l'innocuité est requise et une modification (diminution) de la posologie pourrait être nécessaire.
Substrats du CYP2C9 Tolbutamide ou warfarine	EC	On n'a observé aucune interaction importante lorsque le tolbutamide (dose unique de 250 mg) ou la warfarine (dose unique de 40 mg), qui sont tous les deux métabolisés par le CYP2C9, ont été administrés en concomitance avec 50 mg de sildénafil.	
Acénocoumarol	EC	On n'a observé aucune interaction entre le sildénafil (une seule dose de 100 mg) et l'acénocoumarol.	
Acide acétylsalicylique	EC	Le sildénafil (50 mg) n'a pas potentialisé l'allongement du temps de saignement, mesuré par une méthode standard, causé par l'acide acétylsalicylique (150 mg).	
Époprosténol	EC	À partir de l'analyse de pharmacocinétique réalisée chez les sujets de l'étude A1481141 (sildénafil + époprosténol), on a estimé à 27 % la baisse de la biodisponibilité du sildénafil. À l'analyse des résultats de l'étude, on a estimé à 48,2 % la variabilité interindividuelle de la biodisponibilité relative du sildénafil.	L'effet de l'époprosténol sur l'exposition au sildénafil n'a pas été considéré comme étant important sur le plan clinique.

C : Cas; EC : Essai clinique; T : Théorique

Interactions médicament-aliments

Comme le jus de pamplemousse inhibe légèrement le CYP3A4 au niveau de la paroi intestinale, il multiplie par 1,23 l'exposition au sildénafil (ASC) sans changement de la concentration plasmatique maximale (C_{max}).

L'alcool risque d'interagir avec le sildénafil. La dose de 50 mg de sildénafil n'a pas potentialisé l'effet hypotenseur de l'alcool chez des volontaires sains dont l'alcoolémie maximale moyenne était de 0,08 % (80 mg/dL). Toutefois, les patients traités par des inhibiteurs de la PDE5, y

compris le sildénafile, devraient éviter de consommer de l'alcool, lequel peut accroître le risque de manifestations orthostatiques y compris une augmentation du rythme cardiaque, une chute de la tension artérielle en position debout, des étourdissements et des céphalées.

Interactions médicament-herbes médicinales

Il convient de surveiller étroitement les effets du sildénafile chez les patients qui prennent du millepertuis, un inducteur du CYP3A4, en concomitance.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas évalué les interactions avec les analyses de laboratoire (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La dose de TEVA-SILDENAFIL R (citrate de sildénafile) peut varier dans les cas suivants :

- administration concomitante d'alphabloquants;
- administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. le kétoconazole, l'itraconazole et le ritonavir) ou d'inhibiteurs faibles du CYP3A4 (p. ex. le jus de pamplemousse);
- administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (p. ex. la rifampicine; voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Posologie recommandée et ajustement posologique

Chez l'adulte (voie orale)

La dose recommandée de TEVA-SILDENAFIL R (citrate de sildénafile) est de 20 mg, 3 fois par jour (f.p.j.).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale (même en cas d'insuffisance rénale grave : clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou hépatique (classes A et B de Child-Pugh).

Patients prenant d'autres médicaments

L'administration concomitante de TEVA-SILDENAFIL R avec des inducteurs du CYP3A4 (p. ex. inducteurs puissants comme les barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne, l'éfavirenz, la névirapine, la rifampicine et la rifabutine) peut affecter les concentrations plasmatiques des deux médicaments ou de l'un des deux. Un ajustement posologique peut être nécessaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

L'administration concomitante des inhibiteurs du CYP3A4 les plus puissants (p. ex. le kétoconazole, l'itraconazole et le ritonavir) et de TEVA-SILDENAFIL R entraîne une augmentation notable de la concentration plasmatique du sildénafil; une telle association médicamenteuse est donc déconseillée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

On devrait envisager de ramener la dose à 20 mg (10 mg dans les cas d'administration par voie intraveineuse) 2 f.p.j. lorsque le sildénafil est administré à des patients qui reçoivent déjà des inhibiteurs de la CYP3A4 comme l'érythromycine ou le saquinavir. On recommande de ramener la dose à 20 mg (10 mg dans les cas d'administration par voie intraveineuse) 1 f.p.j. si le sildénafil est administré en concomitance avec des inhibiteurs plus puissants de la CYP3A4 comme la clarithromycine, la télichromycine et la néfazodone.

Il a été prouvé que le sildénafil potentialise les effets hypotenseurs des dérivés nitrés. Il est donc contre-indiqué chez les patients qui prennent des produits qui libèrent du monoxyde d'azote ou des dérivés nitrés sous quelque forme que ce soit.

Les patients qui reçoivent une dose stable d'époprosténol peuvent recevoir TEVA-SILDENAFIL R en concomitance (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **Interactions médicament-médicament**).

Chez la personne âgée (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Cependant, le choix de la dose administrée aux personnes âgées exige généralement une certaine prudence, compte tenu de la fréquence plus élevée des cas de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, de la présence d'affections sous-jacentes ou d'autres médicaments (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Chez l'enfant

TEVA-SILDENAFIL R n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans.

Administration

Administration d'une dose orale

Il faut prendre les comprimés TEVA-SILDENAFIL R (citrates de sildénafil) à intervalle de 6 à 8 heures, avec ou sans aliments.

SURDOSAGE

Au cours des essais menés chez des volontaires sains qui ont reçu par voie orale des doses uniques de sildénafil pouvant atteindre 800 mg, on a observé les mêmes effets indésirables que lors de l'administration de doses plus faibles, mais ceux-ci étaient plus graves et sont survenus à une fréquence plus importante.

En cas de surdosage, on doit appliquer au besoin des mesures générales visant à maintenir les fonctions vitales du patient. On ne s'attend pas à ce que la dialyse rénale soit de quelque utilité pour accélérer l'élimination du sildénafil, étant donné qu'il se fixe aux protéines plasmatiques dans une forte proportion et qu'il n'est pas éliminé dans les urines (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

En cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région pour connaître les mesures à prendre.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le sildénafil est un inhibiteur sélectif puissant de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) spécifique du GMPc qui agit sur les muscles lisses des vaisseaux pulmonaires, où la PDE5 est responsable de la dégradation du GMPc. Le sildénafil fait donc augmenter la teneur en GMPc des cellules musculaires lisses des vaisseaux pulmonaires, ce qui entraîne la relaxation des vaisseaux. Chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, cette action peut entraîner une vasodilatation sélective du réseau vasculaire pulmonaire et, à un degré moindre, une dilatation des vaisseaux de la grande circulation.

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

élevées du médicament (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

La PDE5 est non seulement présente dans les muscles lisses des vaisseaux pulmonaires et du corps caverneux, mais aussi dans d'autres tissus, comme les muscles lisses des autres vaisseaux et des viscères ainsi que dans les plaquettes. L'inhibition de la PDE5 dans ces tissus par le sildénafil pourrait expliquer la hausse de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire observée *in vitro* et la légère dilatation artérioveineuse périphérique observée *in vivo*.

Pharmacodynamie

Effets de TEVA-SILDENAFIL R sur la tension artérielle – *Administration orale* : L'administration de doses uniques (100 mg) de sildénafil par voie orale à des volontaires sains a produit une diminution de la tension artérielle en décubitus (diminution maximale moyenne de 8,3/5,3 mm Hg). La diminution de la tension artérielle était le plus marquée environ 1 à 2 heures après l'administration du médicament; après 8 heures, l'effet ne différait plus de celui du placebo. On a observé des effets tensionnels semblables avec les doses de 25, 50 et 100 mg de sildénafil; ces effets ne sont pas proportionnels à la dose ni à la concentration plasmatique dans cet éventail posologique. On a toutefois observé un effet plus important chez les patients qui prenaient des dérivés nitrés en concomitance (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

L'administration par voie orale de doses uniques de sildénafil pouvant atteindre 100 mg n'a eu aucun effet d'importance clinique sur l'ECG de volontaires sains. Après un traitement prolongé à raison de 80 mg, 3 f.p.j. à des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, on n'a rapporté aucun effet d'importance clinique sur l'ECG.

Après un traitement prolongé à raison de 80 mg, 3 f.p.j. de sildénafil à des sujets sains, une baisse de 9,0 mm Hg et de 8,4 mm Hg des tensions artérielles systolique et diastolique, mesurées en décubitus, constitue la variation moyenne la plus marquée que l'on a observée.

Après un traitement prolongé par voie orale à raison de 80 mg, 3 f.p.j. de sildénafil à des patients atteints d'hypertension artérielle systémique, une baisse de 9,4 mm Hg et de 9,1 mm Hg des tensions artérielles systolique et diastolique constitue la variation moyenne observée.

Après un traitement prolongé par voie orale à raison de 80 mg, 3 f.p.j. de sildénafil à des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, on a observé une réduction moindre de la tension artérielle (baisse de 2 mm Hg des tensions systolique et diastolique), qui pourrait s'expliquer par une amélioration du débit cardiaque attribuable aux bienfaits du sildénafil sur la résistance vasculaire pulmonaire.

Au cours d'une étude destinée à évaluer les effets hémodynamiques d'une dose orale unique de 100 mg de sildénafil chez 14 patients souffrant de coronaropathie (CP) grave (au moins une

artère coronaire sténosée à > 70 %), on a observé une baisse des tensions artérielles moyennes systolique et diastolique au repos de 7 % et de 6 % respectivement, par rapport aux valeurs initiales, et une baisse de 9 % de la tension pulmonaire systolique moyenne. Le sildénafil n'a eu aucun effet sur le débit cardiaque et n'a pas ralenti le flux sanguin dans les coronaires sténosées.

Pharmacocinétique

Les comprimés de citrate de sildénafil sont absorbés rapidement après administration orale; la biodisponibilité absolue est d'environ 41 %. Après l'administration orale de sildénafil 3 f.p.j., l'ASC et la C_{max} augmentent proportionnellement à la dose dans un éventail posologique de 20 à 40 mg, 3 f.p.j. Après l'administration de 80 mg, 3 f.p.j., on a observé une hausse légèrement supérieure à une hausse proportionnelle à la dose de la concentration plasmatique du sildénafil. Le médicament est principalement éliminé par biotransformation hépatique (en grande partie sous la médiation de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P₄₅₀ [CYP3A4]) qui produit un métabolite actif dont les propriétés sont semblables à celles de la molécule mère, le sildénafil. L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. le ritonavir, le kétoconazole et l'itraconazole) ou de la cimétidine, un inhibiteur non spécifique du système enzymatique CYP, s'associe à une hausse de la concentration plasmatique du sildénafil (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**). Le sildénafil et son métabolite ont une demi-vie terminale de 4 heures environ.

Absorption : Le sildénafil est rapidement absorbé. La concentration plasmatique maximale est atteinte de 30 à 120 minutes (médiane : 60 minutes) après l'administration par voie orale chez les sujets à jeun. La prise de sildénafil au moment d'un repas à teneur élevée en matières grasses a entraîné un ralentissement marqué de la vitesse d'absorption du médicament, qui s'est traduit par un allongement moyen de 60 minutes du T_{max} et une réduction moyenne de 29 % de la C_{max}. Toutefois, la quantité de médicament absorbé n'a pas notablement changé (diminution de l'ASC de 11 %). Cela n'a pas d'incidence sur l'administration prolongée du médicament chez les patients concernés.

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

La mesure de la quantité de sildénafil présente dans le sperme de volontaires sains 90 minutes après la prise du médicament a révélé que moins de 0,0002 % (188 ng en moyenne) de la dose administrée peut se retrouver dans le sperme des patients.

Métabolisme : Le sildénafil est principalement éliminé de l'organisme par deux isoenzymes microsomiales du foie, le CYP3A4 (voie métabolique principale) et le CYP2C9 (voie métabolique secondaire). Le principal métabolite (UK-103,320) présent dans la circulation est

formé par la N-déméthylation de la partie N-méthylpipérazine. L'affinité de ce métabolite pour les PDE est semblable à celle du sildénafil, et la puissance de son action inhibitrice sur la PDE5, *in vitro*, est équivalente à environ 50 % de celle de la molécule mère. Chez des volontaires sains, la concentration plasmatique de ce métabolite équivaut à 40 % environ de celle du sildénafil, de telle sorte que le métabolite est à l'origine d'environ 20 % des effets pharmacologiques du sildénafil. Cependant, chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, le rapport entre UK-103,320 et le sildénafil est plus élevé. La concentration plasmatique d'UK-103,320 équivaut à 72 % environ de celle du sildénafil administré par voie orale à raison de 20 mg, 3 f.p.j. (soit une contribution de 36 % aux effets pharmacologiques du sildénafil). On ne connaît pas l'effet produit sur l'efficacité du médicament.

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

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants : TEVA-SILDENAFIL R n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans.

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

Sexe : La comparaison des données pharmacocinétiques observées chez les femmes à celles obtenues chez des témoins de sexe masculin a donné les résultats suivants : rapports (IC à 90 %) des C_{max} de 80 % (de 65 à 99 %) et des ASC_t de 103 % (de 85 à 124 %) et une différence (IC à 90 %) des t_{max} de 0,5 h (0,2 à 0,8 h). Les moyennes estimées de la clairance apparente (prise orale) (CL/F) et du volume de distribution (V/F) ont été semblables chez les hommes (n = 1335) et les femmes (n = 433). On peut donc conclure qu'il n'existe pas de différence d'importance clinique entre les sexes quant aux propriétés pharmacocinétiques du sildénafil.

Insuffisance hépatique : Chez des volontaires atteints de cirrhose (classes A et B de Child et Pugh), la clairance du sildénafil était plus faible que chez des volontaires appariés en fonction de l'âge ne présentant aucune hépatopathie, ce qui s'est traduit par une augmentation de l'ASC (de 85 %) et de la C_{max} (de 47 %). Les cas d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) n'ont pas été évalués.

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

Pharmacocinétique en fonction de données démographiques

L'âge, le sexe, la race et l'état des fonctions rénale et hépatique ont été considérées comme covariables lors de l'analyse des paramètres pharmacocinétiques du sildénafil chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire. Les données disponibles pour l'analyse couvrent une large gamme de données démographiques et de résultats d'exploration des fonctions hépatique et rénale. Aucun de ces facteurs n'a eu une incidence statistiquement significative sur la pharmacocinétique du sildénafil chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire. Soulignons cependant que les substrats du CYP3A4 ont abaissé la clairance apparente du sildénafil, qu'ils soient administrés seuls ou en association avec un bêtabloquant (de 22,3 % et de 37,4 %, respectivement). Aucun autre facteur n'a eu d'effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique du sildénafil.

Chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, la concentration plasmatique moyenne à l'état d'équilibre a été supérieure de 20 à 50 % dans l'éventail posologique évalué, soit 20 à 80 mg, 3 f.p.j., comparativement à celle de volontaires sains. On a également constaté que la C_{min} était le double de celle des volontaires sains. Ces deux observations laissent présumer que la clairance du sildénafil est plus faible et/ou que sa biodisponibilité (prise orale) est plus élevée chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire comparativement à des volontaires sains.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température ambiante contrôlée entre 15 °C et 30 °C.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé renferme 20 mg de sildénafile sous forme de citrate de sildénafile. De forme circulaire et de couleur blanche à blanc cassé, les comprimés pelliculés biconvexes unis d'un côté et portant l'inscription « 20 » gravée de l'autre sont offerts en flacons de 100.

Le comprimé renferme les ingrédients suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hydrogénophosphate de calcium et stéarate de magnésium. L'enrobage du comprimé renferme les ingrédients suivants : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol et talc.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

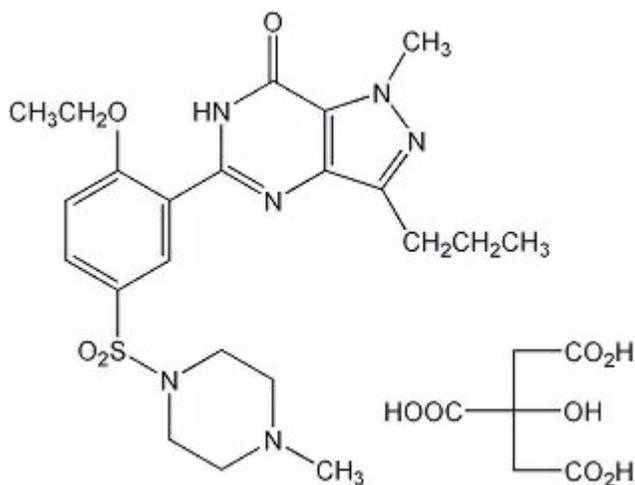
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Citrate de sildénafil

Dénomination systématique : 2-Hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate de 1-[[3-(6,7-dihydro-1-méthyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-éthoxyphényl]sulphonyl]-4-méthylpipérazine

Formule et masse moléculaires : $C_{22}H_{30}N_6O_4S \cdot C_6H_8O_7$; 666,7

Formule développée



Propriétés physicochimiques : Le citrate de sildénafil est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé.

p _k _a :	protonation de l'amine tertiaire	6,53
	déprotonation du groupement pyrimidinone	9,17
Coefficient de partage :	octanol/eau	2,7
Solubilité (23 °C) :	eau	3,5 mg/mL
	HCl 1M	5,8 mg/mL
	NaOH 1M	42,3 mg/mL

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de citrate de sildénafil de 20 mg — TEVA-SILDENAFIL R (Teva Canada Limitée) et ^{Pr}REVATIO^{MD} (Pfizer Canada Inc.) — mesurés dans le cadre d’une étude de biodisponibilité croisée à deux permutations menée chez des adultes de sexe masculin en bonne santé ayant reçu, après répartition aléatoire, une dose unique des médicaments alors qu’ils étaient à jeun. Le tableau ci-dessous présente les données de biodisponibilité comparative provenant des 29 sujets inclus dans l’analyse statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Sildénafil (2 × 20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	557,14 584,54 (33,4)	500,60 523,35 (30,8)	111,3	104,7 – 118,3
ASC _I (ng•h/mL)	558,36 585,77 (33,8)	509,80 533,41 (31,1)	109,5	103,4 – 116,1
C _{max} (ng/mL)	186,77 197,08 (34,1)	172,70 182,53 (35,6)	108,2	96,0 – 121,8
t _{max} ³ (h)	0,92 (0,42-3,00)	0,75 (0,42-2,50)		
t _{1/2} ⁴ (h)	2,91 (29,0)	3,07 (30,6)		

¹ Comprimés TEVA-SILDENAFIL R (citrate de sildénafil) de 20 mg (Teva Canada Limitée).

² Comprimés ^{Pr}REVATIO^{MD} (citrate de sildénafil) de 20 mg (Pfizer Canada Inc.).

³ Exprimé sous forme de médiane (minimum-maximum) seulement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Données démographiques et méthodologie

Tableau 4 – Résumé des données démographiques de l'étude A1481140

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration, et durée du traitement (en comprimés, 3 f.p.j., durant 12 semaines)	N ^{bre} de sujets	Âge moyen	Nombre de sujets par sexe (n)	
					Hommes	Femmes
A1481140	Essai multinational, multicentrique, comparatif avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire, d'une durée de 12 semaines, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de 3 doses orales de sildénafil (20 mg, 40 mg et 80 mg, 3 f.p.j.) dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire	Placebo	70	49,1	13	57
		20 mg	69	47,2	20	49
		40 mg	67	51,4	20	47
		80 mg	71	48,1	15	56

Résultats d'études

Étude A1481140

Il s'agit d'une étude comparative avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire menée auprès de 278 patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire. Parmi les 278 patients répartis aléatoirement, 277 ont reçu au moins 1 dose du médicament à l'étude. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit un placebo (n = 70), soit le citrate de sildénafil à raison de 20 mg (n = 69), de 40 mg (n = 67) ou de 80 mg (n = 71) 3 f.p.j. durant une période de 12 semaines. Au total, 175 patients (63 %) étaient atteints d'hypertension artérielle pulmonaire primitive, 84 (30 %), d'hypertension artérielle pulmonaire secondaire à une affection du tissu conjonctif et 18 (7 %), d'hypertension artérielle pulmonaire consécutive à une intervention chirurgicale pour corriger une malformation cardiaque congénitale avec communication interventriculaire ou interauriculaire. La population étudiée se composait de 68 hommes (25 %) et de 209 femmes (75 %) dont la moyenne d'âge était de 49 ans (min.-max. : 18-81 ans) capables de marcher sur une distance de 100 à 450 mètres (inclusivement) en 6 minutes lors d'une épreuve d'effort initiale. Les participants appartenaient aux classes fonctionnelles I à IV selon le système de classification de l'OMS.

Durant cette étude, le sildénafil (ou le placebo) a été ajouté au traitement qui pouvait comprendre un anticoagulant, de la digoxine, un bloqueur des canaux calciques, un diurétique et/ou de l'oxygène. L'administration d'un analogue de la prostacycline, d'un antagoniste des récepteurs de l'endothéline ou d'un supplément d'arginine n'était pas permise. On n'a pas évalué de cas

ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 45 % ou une fraction de raccourcissement ventriculaire gauche < 0,2.

La variation de la distance parcourue en 6 minutes après 12 semaines a servi de paramètre principal d'évaluation de l'efficacité. Les variations des paramètres hémodynamiques, de la classification fonctionnelle, des médications, du degré de dyspnée et de la qualité de vie (SF36 et EQ5D) ainsi que toute aggravation de l'état du sujet ont servi de paramètres d'appoint. À la dose recommandée de 20 mg, 3 f.p.j., on a obtenu une augmentation de 45 mètres de la distance parcourue après correction de l'effet placebo ($p < 0,0001$). Les doses de 40 et de 80 mg, 3 f.p.j., de sildénafil ont produit des augmentations respectives de 46 mètres ($p < 0,0001$) et de 50 mètres ($p < 0,0001$), après correction de l'effet placebo, ce qui démontre l'absence de différence significative entre les doses de sildénafil. L'amélioration de la distance parcourue s'est manifestée après 4 semaines de traitement et se maintenait toujours après 8 et 12 semaines.

L'effet thérapeutique moyen a entraîné de façon constante une amélioration de la distance parcourue en 6 minutes dans tous les groupes traités par le sildénafil comparativement au placebo chez tous les sous-groupes prédéfinis d'après les caractéristiques démographiques, la région habitée, les caractéristiques de l'atteinte et les paramètres initiaux (épreuve de marche et évaluation hémodynamique).

Les patients traités par l'une ou l'autre des 3 doses de citrate de sildénafil ont bénéficié d'une réduction statistiquement significative de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) comparativement aux témoins ayant reçu un placebo. À la dose recommandée de 20 mg, 3 f.p.j., on a observé une baisse de la PAPm après correction de l'effet placebo de 2,7 mm Hg ($p = 0,04$) (tableau 4). Par ailleurs, on a observé une baisse de la PAPm après correction de l'effet placebo de 3,0 mm Hg ($p = 0,01$) et de 5,1 mm Hg ($p < 0,0001$) aux doses respectives de 40 et de 80 mg de sildénafil, 3 f.p.j. On n'a donc pas décelé de différence significative de l'effet des 3 doses de sildénafil. Toujours avec les 3 doses de citrate de sildénafil, on a observé une amélioration de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP), de la pression auriculaire droite (PAD) et du débit cardiaque (DC). Les variations de la fréquence cardiaque (FC) et de la pression artérielle systémique ont été minimales. La réduction de la RVP a été proportionnellement plus marquée que la réduction de la résistance vasculaire systémique (RVS).

Tableau 5 – Variation des paramètres hémodynamiques clés après 12 semaines de traitement à la dose recommandée de 20 mg, 3 f.p.j.

PARAMÈTRE (moyenne [IC ₉₅ %])	Placebo (n = 65)*	Sildénafil : 20 mg, 3 f.p.j (n = 65)*
PAPm (mm Hg)	0,6 (-0,08, 2,0)	-2,1 (-4,3, 0,0) ^a
RVP (dyn•s/cm ⁵)	49 (-54, 153)	-122 (-217, -27)
RVS (dyn•s/cm ⁵)	-78 (-197, 41)	-167 (-307, -26)
PAD (mm Hg)	0,3 (-0,9, 1,5)	-0,8 (-1,9, 0,3)
DC (L/min)	-0,1 (-0,4, 0,2)	0,4 (0,1, 0,7)
FC (batttements/min)	-1,3 (-4,1, 1,4)	-3,7 (-5,9, -1,4)

* Le nombre de patients par groupe évalué varie légèrement entre chaque paramètre, à cause de l'absence de certains résultats.

^a (p = 0,04)

À l'issue de l'essai déterminant, l'incidence des cas d'aggravation manifeste (en particulier, les hospitalisations motivées par l'hypertension artérielle pulmonaire) indique une tendance favorable parmi les groupes traités par le sildénafil. Un pourcentage supérieur de patients traités par 20 mg de sildénafil, 3 f.p.j. (28 %) ont vu leur état s'améliorer suffisamment pour monter d'au moins une classe fonctionnelle de l'OMS au cours de la période de 12 semaines comparativement au groupe placebo (7 %). De même, un nombre moindre de patients traités par 20 mg de sildénafil, 3 f.p.j. (3 %) ont subi une détérioration de leur état, ayant baissé d'au moins une classe fonctionnelle au cours de la période de 12 semaines, comparativement au groupe placebo (10 %). On a également constaté une amélioration des paramètres d'évaluation de la qualité de vie et une tendance en faveur d'une atténuation de la dyspnée selon le score de Borg chez les patients traités par le sildénafil comparativement aux témoins ayant reçu un placebo. En outre, la proportion de patients ayant eu besoin d'un médicament d'appoint d'une nouvelle classe durant l'essai a été supérieure avec le placebo (20 %) comparativement au sildénafil à raison de 20 mg (13 %).

Effet du traitement à long terme

À la suite de l'essai déterminant, 259 des 277 patients traités par le sildénafil ont été admis à une étude de prolongation de longue durée. Après 1 an, 94 % d'entre eux étaient toujours en vie. Les effets à long terme du sildénafil administré durant au moins 1 an (n = 149) ont montré une amélioration de la distance parcourue en 6 minutes de 50 m (IC₉₅ % : 40 – 60) après 12 semaines et de 54 m (IC₉₅ % : 42 – 67) après 1 an. En outre, 54 (36 %) et 61 (41 %) patients ont vu leur état

s'améliorer suffisamment pour monter d'au moins une classe fonctionnelle de l'OMS après 12 semaines et 1 an, respectivement. Ces estimations ne tiennent pas compte des patients qui ont cessé de participer avant de compléter 1 an de traitement ni de ceux qui ont poursuivi l'étude mais sans atteindre 1 an de traitement. Il se peut que les résultats aient été influencés par les traitements additionnels de l'hypertension artérielle pulmonaire (prostacycline ou antagonistes des récepteurs de l'endothéline) chez 6 (4 %) des 149 patients. En l'absence d'un groupe témoin, il faut interpréter ces données avec prudence; on ne peut pas conclure qu'il y a eu une amélioration de la survie ni un maintien de l'effet.

Étude A1481141

Une étude comparative avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire a été menée auprès de 267 patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire qui recevaient de l'époprosténol par voie intraveineuse et dont l'état était stable. Les patients devaient avoir une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) ≥ 25 mm Hg et une pression capillaire pulmonaire (PCP) ≤ 15 mm Hg (mesurées au repos par cathétérisme des cavités droites du cœur, moins de 21 jours avant la répartition aléatoire) et être capables de marcher sur une distance de 100 à 450 mètres (inclusivement) en 6 minutes lors d'une épreuve d'effort initiale. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir un placebo ou du sildénafil (dose augmentée graduellement selon un schéma fixe : 20 mg, 40 mg, puis 80 mg, trois fois par jour) en association avec de l'époprosténol par voie intraveineuse.

La plupart des patients des deux groupes souffraient d'hypertension artérielle pulmonaire primitive (78,9 % dans le groupe placebo et 79,9 % dans le groupe sildénafil). Les autres souffraient d'hypertension artérielle pulmonaire secondaire à une affection des tissus conjonctifs (21,1 % dans le groupe placebo et 20,1 % dans le groupe sildénafil). La population étudiée était composée à 20 % d'hommes et à 80 % de femmes; l'âge moyen était de 48 ans (min.-max. : 18-75 ans).

L'analyse du paramètre principal a révélé une augmentation significativement plus grande sur le plan statistique de la distance parcourue en 6 minutes dans le groupe sildénafil par rapport au groupe placebo, après 16 semaines de traitement. La variation moyenne à la semaine 16 (avec report en aval de la dernière observation) était de 30,1 m pour le groupe sildénafil et de 4,1 m pour le groupe placebo, ce qui équivaut à une différence ajustée de 26,0 m (IC₉₅ % : 10,8 à 41,2; $p = 0,0009$).

Les patients sous sildénafil ont obtenu une réduction statistiquement significative de la PAPm par rapport aux patients sous placebo. L'effet moyen ajusté (en tenant compte de l'effet observé dans le groupe placebo) était de -3,9 mm Hg en faveur du sildénafil (IC₉₅ % : -5,7 à -2,1; $p = 0,00003$).

Aggravation de l'hypertension artérielle pulmonaire

On a défini le temps écoulé jusqu'à l'aggravation de l'hypertension artérielle pulmonaire comme le temps écoulé entre la répartition aléatoire et la première manifestation dénotant une

aggravation de l'état du sujet (mort, transplantation pulmonaire, instauration d'un traitement par le bosentan ou détérioration nécessitant une modification du traitement par l'époprosténol). Les cas d'aggravation sont résumés au tableau 5. Les estimations selon la méthode de Kaplan-Meier et le test logarithmique par rangs stratifié révèlent que les manifestations associées à une aggravation avaient trois fois plus de chances de survenir chez les patients sous placebo que chez les patients sous sildénafil, et que le temps écoulé jusqu'à l'aggravation de l'hypertension artérielle pulmonaire était significativement plus long chez les patients sous sildénafil ($p = 0,0074$) que chez les patients sous placebo. Dans une analyse a posteriori, l'amélioration est manifeste dès la semaine 4, la différence étant alors statistiquement significative ($p = 0,0256$) entre le groupe sildénafil (20 mg 3 f.p.j.) et le groupe placebo (figure 1).

Tableau 6 – Manifestations dénotant une aggravation de l'hypertension artérielle pulmonaire

	Placebo (n = 131)	Sildénafil (n = 134)
N ^{bre} de sujets ayant vécu une manifestation dénotant une aggravation, n (%)	23 (17,6)	8 (6,0)
Proportion de sujets Intervalle de confiance à 95 %	0,187 (0,12-0,26)	0,062 (0,02-0,10)

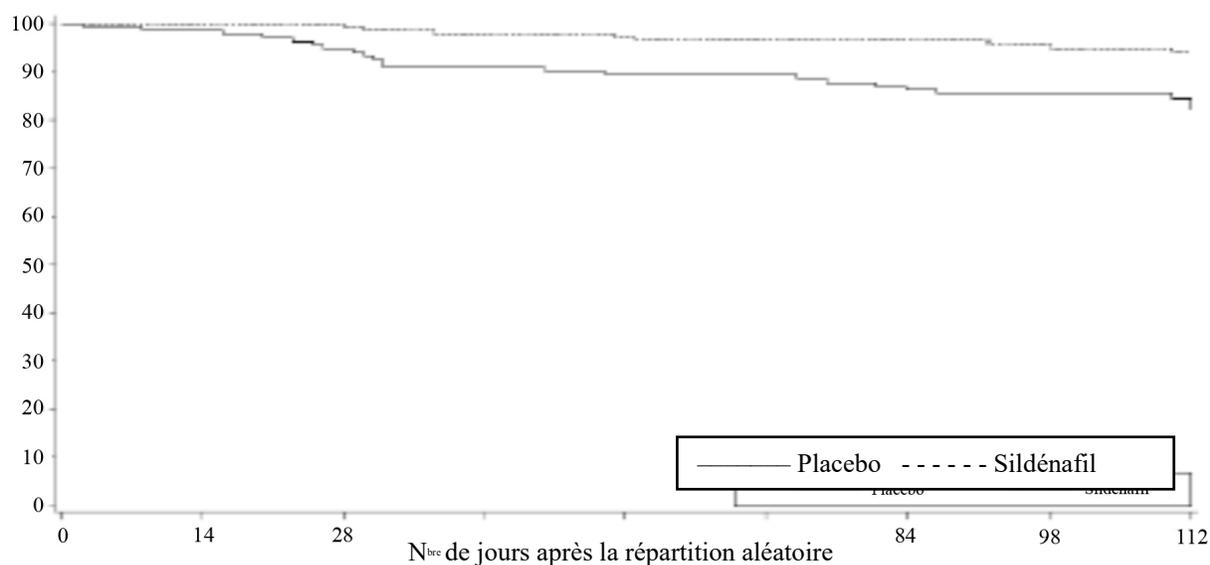


Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier du temps écoulé jusqu'à l'aggravation (jours) dans la population selon l'intention de traiter.

Des améliorations relatives à la classe fonctionnelle ont aussi été observées chez les sujets sous sildénafile par rapport à ceux sous placebo. Plus de deux fois plus de patients du groupe sildénafile que de patients du groupe placebo (35,6 % p/r à 14,4 %) ont vu leur état s'améliorer suffisamment pour monter d'au moins une classe fonctionnelle.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études pharmacodynamiques chez l'humain

Effets du sildénafile sur la tension artérielle

L'administration de doses orales de sildénafile de 50 mg, de 100 mg et de 200 mg a entraîné une diminution statistiquement significative des tensions artérielles systolique et diastolique en décubitus (diminution maximale moyenne d'environ 8,3 mm Hg et 5,3 mm Hg, respectivement) comparativement au groupe placebo, sans avoir d'effet sur le pouls. La chute maximale moyenne des tensions systolique et diastolique a coïncidé avec l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (environ 1 heure après l'administration). Par la suite, soit 4 heures après l'administration du médicament, les chiffres tensionnels ont eu tendance à retourner aux valeurs initiales.

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

En règle générale, l'administration de doses orales uniques de plus de 15 mg de sildénafile a potentialisé l'effet antiagrégant du nitroprussiate de sodium lors d'épreuves d'agrégation plaquettaire provoquée *ex vivo* par l'ADP. Le sildénafile n'a toutefois eu aucun effet sur les autres épreuves *ex vivo* (agrégation plaquettaire provoquée par l'ADP dans le sang complet et dans une suspension plasmatique riche en plaquettes, en l'absence de nitroprussiate). Le sildénafile n'a donc aucun effet direct sur la fonction plaquettaire *ex vivo*, mais il potentialise l'action des précurseurs de monoxyde d'azote (NO), comme le nitroprussiate. Ce phénomène confirme également que le NO est nécessaire pour que le sildénafile produise ses effets pharmacologiques. Les modestes effets observés *ex vivo* sur la fonction plaquettaire n'ont pas entraîné d'effets cliniques importants sur le temps de saignement chez des volontaires sains.

Effets du citrate de sildénafile sur la vue

L'administration de doses uniques de 100 mg et de 200 mg a entraîné des modifications transitoires de la discrimination des couleurs (bleu et vert), mesurée à l'aide du test de Farnsworth-Munsell sur 100 teintes. Les résultats ont révélé que ces modifications étaient proportionnelles à la dose et que l'effet maximal se produisait à peu près au moment les

concentrations plasmatiques atteignaient leur maximum. Cette observation cadre avec l'inhibition de la PDE6, enzyme qui participe à la transduction du signal lumineux dans la rétine. Le sildénafil n'a eu aucun effet sur l'acuité visuelle, la sensibilité au contraste, l'électrorétinogramme (ÉRG), la pression intraoculaire et le diamètre pupillaire lors d'une évaluation de la fonction visuelle effectuée chez des patients ayant reçu des doses allant jusqu'à 200 mg. L'administration d'une unique de 100 mg de sildénafil à 9 patients commençant à souffrir de dégénérescence maculaire liée à l'âge documentée n'a eu aucun effet significatif sur les résultats de divers tests de la vue (acuité visuelle, test d'Amsler, discrimination des couleurs sur de feux de circulation simulés, périmètre de Humphrey et test de Bailliart) effectués lors d'une étude de petite envergure avec témoins placebos.

Ajout du sildénafil au traitement par le bosentan

Dans le cadre d'une étude menée chez des patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire (primitive ou secondaire à une affection des tissus conjonctifs) traités par le bosentan, l'ajout de sildénafil (20 mg, 3 f.p.j.) au bosentan (62,5 à 125 mg, 2 f.p.j.) n'a pas montré de bienfaits (sur la distance parcourue en 6 minutes) supérieurs à ceux du bosentan en monothérapie. Au cours de cette étude, l'administration concomitante de sildénafil et de bosentan n'a pas eu d'effet sur la distance parcourue en 6 minutes chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, comme en témoignent les résultats obtenus dans les groupes sildénafil en appoint et placebo en appoint (variations moyennes respectives de 13,62 m [n = 49, IC à 95 % : -3,89 à 31,12] et 14,08 m [n = 53, IC₉₅ % : -1,78 à 29,95]). L'administration concomitante de sildénafil et de bosentan n'est pas un choix optimal chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire primitive qui reçoivent un traitement par le bosentan et dont l'état est stable. Selon l'analyse d'un sous-groupe de patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire primitive (67 sujets), la variation moyenne de la distance parcourue à l'épreuve de marche de 6 minutes a été de 26,39 m (n = 35, IC₉₅ % : 10,70 à 42,08) dans le groupe recevant le sildénafil en appoint et de 11,84 m (n = 32, IC₉₅ % : -8,83 à 32,52) dans le groupe traité par le bosentan seul. Dans l'analyse d'un sous-groupe de patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire secondaire à une affection du tissu conjonctif (36 sujets), on a observé une réduction de la distance parcourue à l'épreuve de marche de 6 minutes de 18,32 m (n = 14, IC₉₅ % : -65,66 à 29,02) dans le groupe recevant le sildénafil en appoint et de 17,50 m (n = 21, IC₉₅ % : -9,41 à 44,41) dans le groupe traité par le bosentan seul. Par conséquent, l'emploi concomitant de sildénafil et de bosentan n'est pas recommandé chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire secondaire à une affection du tissu conjonctif.

Métabolisme et élimination

Le principal métabolite circulant du sildénafil provient de la N-déméthylation du cycle pipérazinique. L'affinité de ce métabolite pour les PDE est semblable à celle du sildénafil, mais son effet inhibiteur est deux fois moins puissant. Le sildénafil est métabolisé dans les microsomes hépatiques par l'intermédiaire de deux isoenzymes du cytochrome P₄₅₀ : le CYP3A4 (voie métabolique principale) et le CYP2C9 (voie métabolique secondaire).

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë chez la souris et le rat

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude sur la toxicité du produit administré en doses uniques par voie orale à des souris et à des rats (90 155 / 90 156)					
Rats Sprague-Dawley; Souris CD1	Orale (gavage)	<u>Rat</u> : 300 500 1000 <u>Souris</u> : 500 1000	5/sexe	1 jour	Décès d'un mâle au cours des 24 heures qui ont suivi l'administration chez les souris ayant reçu 1000 mg/kg. Décès de 3 rates ayant reçu 1000 mg/kg et d'une autre ayant reçu 500 mg/kg. La dose de 1000 mg/kg a donné lieu à des signes cliniques chez les 2 espèces, lesquels sont généralement apparus au cours des 24 heures ayant suivi l'administration et ont persisté pendant moins de 24 à 48 heures. Certains des signes suivants ont été observés chez la souris comme chez le rat : fermeture partielle des yeux, posture voûtée, tremblements, dépression, froideur (avec pâleur des oreilles et des pattes chez le rat) et prostration. Les rats femelles ont été plus affectés que les mâles. Une seule souris a présenté de la dyspnée et 4 rates, des larmolements sanguinolents. Les signes cliniques consécutifs à l'administration d'une dose de 500 mg/kg sont entre autres la fermeture partielle des yeux chez une souris et le manque de vivacité chez la rate qui est morte. Aucun signe clinique n'a été observé chez les rats ayant reçu 300 mg/kg. Les doses administrées n'ont entraîné aucune variation du gain pondéral chez l'une et l'autre espèces, et aucune modification macroscopique liée au traitement n'a été observée lors de l'autopsie. D'après ces résultats, la dose sans effet nocif observable (DSENO) a été de 500 mg/kg chez la souris et de 300 mg/kg chez le rat.
Étude sur la toxicité du produit administré en doses uniques par voie intraveineuse à des souris et à des rats (91 045 / 91 046)					
Rats Sprague-Dawley; Souris CD1	I.V.	<u>Rat</u> : 10 <u>Souris</u> : 20	5/sexe	1 jour	Tous les animaux ont survécu au traitement et ont pris du poids au cours de la période d'étude, d'une durée de 14 jours. Aucun signe clinique n'a été observé pendant l'étude et aucune anomalie n'a été décelée à l'autopsie. Dans le cadre de la présente étude, la dose sans effet observable (DSEO) par suite d'une administration intraveineuse a été de 20 mg/kg chez la souris et à 10 mg/kg chez le rat.

Toxicité à long terme chez la souris

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude préliminaire de 3 mois sur la toxicité du produit administré par voie orale (gavage) (94 049)					
CD1	Orale (gavage)	10 50 100 200	10/sexe	3 mois	<p>Pratiquement proportionnelle à la dose, l'exposition au sildénafil et à son métabolite, l'UK-103,320, a été comparable chez les mâles et les femelles. Trois animaux sur 20 sont morts des suites du traitement dans chacun des groupes posologiques suivants : 50, 100 et 200 mg/kg. Les décès ont été causés par une dilatation gastro-intestinale marquée, laquelle a été associée à plusieurs signes cliniques, en particulier de la dyspnée ou un gonflement abdominal. Cette dilatation a entraîné une inflammation gastro-intestinale, des modifications du tissu adipeux, une nécrose hépatique focale ou multifocale, une atrophie des tissus adipeux et une hémococoncentration. Quelques survivants dans ces groupes présentaient une légère dilatation gastro-intestinale. Une diminution du gain pondéral a été observée chez les mâles ayant reçu la dose de 50, 100 ou 200 mg/kg, toutefois, vu l'absence de relation entre la dose et l'effet, et compte tenu du fait que les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs coup sur coup, le lien avec le traitement est discutable. Une légère hausse du cholestérol plasmatique a été observée chez les femelles ayant reçu 50, 100 ou 200 mg/kg, et une légère baisse des triglycérides plasmatiques a été notée chez les mâles ayant reçu 100 ou 200 mg/kg. On estime toutefois que ces variations n'ont qu'une portée toxicologique négligeable.</p> <p>Compte tenu de la mortalité et de la dilatation gastro-intestinale provoquées dans cette étude par les doses les plus élevées, la DSENO s'est établie à 10 mg/kg.</p>

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude exploratoire de 3 mois sur la toxicité du produit administré par voie orale (gavage) (94 101)					
CD1	Orale (gavage)	20 40 100	10/sexe	3 mois	<p>Comparable chez les mâles et les femelles, l'exposition au sildénafil et à son métabolite, l'UK-103,320, s'est accrue davantage que si elle avait été proportionnelle à la dose. Un animal sur 20 est décédé des suites du traitement dans chacun des groupes posologiques suivants : 40 et 100 mg/kg. Les décès ont été causés par une dilatation gastro-intestinale marquée, laquelle a été associée à plusieurs signes cliniques, en particulier de la dyspnée ou un gonflement abdominal. Quelques survivants ont présenté un gonflement abdominal léger et transitoire dans ces groupes.</p> <p>Compte tenu de la mortalité et de la dilatation gastro-intestinale provoquées dans cette étude par les doses les plus élevées, la DSENO s'est établie à 20 mg/kg.</p>

Toxicité à long terme chez le rat :

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude de 10 jours visant à déterminer les doses limites du produit administré par voie orale (90 080)					
Sprague Dawley	Orale (gavage)	50 150 500	5/sexe	10 jours	<p>La mesure de la concentration plasmatique du sildénafil et de son métabolite, l'UK-103,320, a montré que les femelles étaient exposées principalement au médicament, alors que les mâles étaient exposés davantage au métabolite qu'à la molécule mère. La concentration d'UK-95,340 était généralement inférieure au seuil de détection (30 ng/mL). L'exposition a augmenté avec la dose, mais non pas de façon linéaire. Une femelle sur 5 est décédée d'une cause indéterminée après avoir reçu la deuxième dose de 500 mg/kg. Parmi les animaux utilisés pour évaluer la concentration plasmatique du médicament, 1 rat sur 10 (150 mg/kg) et 2 rats sur 10 (500 mg/kg) sont décédés après avoir reçu la première ou la deuxième dose. Comme ces décès sont survenus après les prélèvements sanguins, on n'a pas tenu compte de ces animaux dans l'analyse de la mortalité. Une réduction de la consommation alimentaire a été observée entre le 1^{er} et le 4^e jour chez les mâles ayant reçu les doses intermédiaire et élevée, ainsi que chez toutes les femelles traitées. Une diminution des triglycérides plasmatiques proportionnelle à la dose s'est produite chez les mâles, tandis qu'une hausse du cholestérol plasmatique a été observée chez les femelles ayant reçu la dose élevée. L'azote uréique du sang a augmenté chez les mâles ayant reçu les doses intermédiaire et élevée ainsi que dans les 3 groupes de femelles. Le poids relatif du cœur a subi une légère hausse chez les mâles ayant reçu la dose élevée. Le poids des reins et du foie a également augmenté chez les femelles ayant reçu les doses intermédiaire et élevée, ainsi que chez les mâles traités par la dose élevée. La hausse du poids du foie était associée à une hypertrophie centrolobulaire. Une modification des paramètres érythrocytaires a été observée chez les femelles, évoquant une diminution des érythrocytes circulants chez les animaux des 3 groupes posologiques et certains signes de régénération chez les animaux ayant reçu la dose élevée. Par ailleurs, une augmentation de la numération leucocytaire a été observée chez les femelles ayant reçu la dose intermédiaire et chez les animaux des 2 sexes ayant reçu la forte dose. Les modifications associées à la dose de 50 mg/kg ont été considérées comme négligeables.</p> <p>Compte tenu de la mortalité observée à 500 mg/kg dans cette étude, la DSENO s'est établie à 150 mg/kg.</p>

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude de 1 mois sur la toxicité du produit administré par voie orale (90 143)					
Sprague Dawley	Orale (gavage)	10 45 20 0	10/sexe	1 mois	<p>La concentration plasmatique du sildénafil était plus élevée chez les femelles que chez les mâles, mais en ce qui a trait au métabolite, l'UK-103,320, c'est le contraire qui a été observé. Par conséquent, les femelles ont été principalement exposées à la molécule mère, alors que les mâles ont été exposés à peu près autant au médicament intact qu'à son métabolite. Ces données indiquent que la formation de UK-103,320 par N-déméthylation du sildénafil constitue une voie de biotransformation importante chez le rat mâle. La concentration d'UK-95,340 était généralement inférieure au seuil de détection (30 ng/mL).</p> <p>Une des femelles utilisées pour mesurer la concentration plasmatique du médicament dans le groupe traité par la dose élevée est décédée après avoir reçu la première dose, mais avant le prélèvement sanguin. Seuls quelques animaux ayant reçu la dose élevée ont présenté des signes cliniques, à savoir des larmolements sanguinolents et la fermeture des paupières. Une légère augmentation de la consommation d'eau et d'aliments a été observée, généralement chez les groupes ayant reçu les doses intermédiaire ou élevée. Une légère diminution des érythrocytes circulants, associée à la dose et accompagnée de signes de régénération, a également été observée chez les femelles ayant reçu la dose intermédiaire ou élevée et, dans une moindre mesure, chez les mâles traités par la forte dose. Par ailleurs, une neutrophilie modérée a été notée chez les mâles ayant reçu la dose élevée, de même qu'une lymphocytose modérée chez les femelles ayant reçu les doses intermédiaire et élevée. Les variations du chimisme plasmatique observées chez les animaux traités par la dose élevée comprennent l'augmentation de l'urée, la diminution des triglycérides (mâles) et la hausse du cholestérol (femelles); toutefois, les valeurs sont demeurées dans les limites de la normale. Les doses de 45 et de 200 mg/kg ont été associées à une augmentation du poids du foie et à une hypertrophie centrolobulaire chez les 2 sexes. Une hypertrophie de la zone glomérulée des surrénales a été observée chez les mâles ayant reçu la dose élevée et chez les femelles ayant reçu les doses intermédiaire et élevée. Une hypertrophie de la vésicule thyroïdienne s'est manifestée chez les sujets des 2 sexes soumis à la dose élevée. De plus, une artérite mésentérique a été mise au jour chez 2 mâles ayant reçu la dose intermédiaire et chez 1 mâle traité par la dose élevée, mais on a estimé que cette altération n'était pas liée au traitement. La DSENO observée dans cette étude a été de 45 mg/kg.</p>
Étude exploratoire de 28 jours sur la toxicité du produit administré par voie orale (94 085)					
Sprague-Dawley	Orale (gavage)	0 60 12 0	10 mâles/groupe	28 jours	<p>Un taux de mortalité particulièrement important et des effets toxiques graves imprévus constatés à la troisième et à la quatrième semaines chez les mâles traités par la dose élevée ont contraint un laboratoire contractuel à mettre fin à une étude de cancérogenèse de 2 ans menée chez le rat (étude 911/002) avec des doses de citrate de sildénafil de 1,5, 5 et 60 mg/kg. Une étude exploratoire a été entreprise, afin de confirmer que le sildénafil utilisé par ce laboratoire n'était pas à l'origine de ces graves intoxications.</p> <p>Les seules manifestations liées au traitement étaient une légère augmentation, proportionnelle à la dose, du poids du foie et des reins, et, probablement, une faible baisse du gain pondéral. Fait à noter, aucun animal n'est mort pendant cette étude exploratoire, ce qui vient confirmer les résultats des études antérieures relatifs aux doses de 200 mg/kg ou moins et infirmer ceux qu'a obtenus le laboratoire contractuel. Par suite de ces travaux, on a montré que les morts enregistrées pendant l'étude de cancérogenèse (étude 911/002) étaient imputables non pas au sildénafil, mais bien à un composé cytotoxique produit par une autre entreprise et administré en même temps. L'étude de carcinogénèse confiée au laboratoire contractuel a donc été déclarée invalide.</p>

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude sur le lien entre l'induction des enzymes hépatiques et la clairance de la thyroxine (96 010)					
Sprague-Dawley	Orale (gavage)	200	10 femelles	1 mois	<p>La découverte d'une hypertrophie des follicules thyroïdiens chez le rat a mené à la réalisation d'une étude visant à déterminer s'il existe un lien entre l'induction des enzymes hépatiques et l'hypertrophie thyroïdienne chez cet animal. Deux groupes de 10 rates ont reçu des doses de 200 mg/kg de citrate de sildénafil par voie orale pendant 29 jours, tandis que deux groupes témoins n'ont reçu que l'excipient. La clairance de la thyroxine exogène a été évaluée chez un groupe soumis au traitement actif et chez un groupe témoin. L'autre groupe traité et les autres témoins ont été utilisés pour évaluer le taux plasmatique de l'hormone thyrotrope (TSH) et des hormones thyroïdiennes, pour un examen histopathologique du foie et de la thyroïde, et pour déterminer l'activité de l'UDP-glucuronyl transférase (UDPGT) dans le foie.</p> <p>Le traitement a provoqué le décès de 2 animaux sur 20 les 2^e et 3^e jours. Une augmentation du poids du foie et de la thyroïde associée à une hypertrophie centrolobulaire minime du foie et à une hypertrophie des cellules folliculaires a été observée chez les animaux traités. On a également observé une augmentation de l'activité de l'UDPGT hépatique ainsi qu'une hausse du taux de TSH et une baisse de la T3 et de la T4. Enfin, la clairance de la thyroxine exogène a augmenté chez les animaux traités.</p> <p>Ces résultats donnent à penser que l'hypertrophie thyroïdienne consécutive à l'administration de sildénafil a été provoquée par l'induction de l'UDPGT hépatique, laquelle a provoqué une élévation de la clairance des hormones thyroïdiennes conduisant à une hausse compensatoire du taux plasmatique de TSH, stimulant la thyroïde.</p>
Étude de 6 mois sur la toxicité du produit administré par voie orale (91 098)					
Sprague-Dawley	Orale (gavage)	3 12 60	20/sexe	6 mois	<p>La mesure de la concentration plasmatique du médicament et de son métabolite a montré que les femelles étaient exposées surtout au sildénafil, alors que les mâles étaient exposés presque exclusivement au métabolite. Aucun décès lié au traitement n'a été constaté. Des larvoiements sanguinolents ont été observés dans les 3 groupes traités. La faible dose et, dans une moindre mesure, la dose intermédiaire ont provoqué une augmentation du gain pondéral et de la consommation alimentaire. Le gain pondéral a eu tendance à être plus faible chez les animaux ayant reçu la forte dose, mais il n'a pas été possible de confirmer hors de tout doute l'existence d'un lien avec le composé à l'étude. Chez les animaux ayant reçu la dose élevée, la bilirubine et les triglycérides plasmatiques ont diminué, mais l'urée, les protéines totales et le cholestérol ont augmenté. Ces observations laissent croire que le médicament entraîne une modification du métabolisme hépatique. L'augmentation du poids du foie associée à une légère hypertrophie centrolobulaire témoigne d'une réaction d'adaptation. On a décelé une hypertrophie thyroïdienne chez les animaux des 2 sexes traités par la dose élevée ainsi que chez les mâles ayant reçu la dose intermédiaire, mais la manifestation était moins fréquente chez ces derniers. On estime que cet effet est dû à l'augmentation de la clairance hépatique des hormones thyroïdiennes. En effet, bien que ni ces hormones, ni leur clairance hépatique n'aient été évaluées dans le cadre de la présente étude, une modification de ces paramètres a été constatée dans une étude exploratoire (étude 96010). Une hypertrophie de la zone glomérulée de la surrénale a été observée dans les groupes ayant reçu les doses intermédiaire et élevée, effet dont la fréquence était liée à la dose et qui s'est accompagné d'une augmentation du poids de la glande chez les animaux ayant reçu la dose de 60 mg/kg.</p> <p>La DSENO a été de 60 mg/kg dans cette étude.</p>

Étude de 13 jours visant à déterminer les doses limites du produit administré par voie intraveineuse (90 139)					
Sprague-Dawley	I.V.	2,5 5 10	5/sexe	13 jours	Aucun décès n'est survenu pendant le traitement. Le seul signe clinique observé a été une rougeur passagère des oreilles chez quelques animaux traités, plus précisément chez les mâles qui avaient reçu la dose élevée. Au cours de la présente étude, la DSENO a été de 10 mg/kg.
Étude de 1 mois sur la toxicité du produit administré par voie intraveineuse (91 044)					
Sprague-Dawley	I.V.	0,5 2 4	10/sexe	1 mois	Aucune modification associée au composé étudié n'a été observée chez les animaux ayant reçu les doses de 0,5 et de 2 mg/kg. Chez les animaux auxquels on a injecté la dose de 4 mg/kg, la fréquence et la gravité de la légère inflammation myocardique observée ont été à peine plus marquées que dans le groupe placebo; la relation avec le traitement n'a cependant pu être établie avec certitude. La DSENO, dans cette étude, a été de 2 mg/kg.

Toxicité à long terme chez le chien :

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude de 10 jours visant à déterminer les doses limites du produit administré par voie orale (90 081)					
Beagle	Orale (gavage)	10 30 100	1 mâle, 2 femelles	10 jours	La concentration plasmatique du sildénafil et de UK-103,320 a été comparable chez les mâles et les femelles, et proportionnelle à la dose; toutefois, chez les animaux ayant reçu la dose élevée, la concentration du produit était moins élevée que la valeur attendue. La proportion de l'UK-103,320 par rapport à celle du sildénafil n'a que très légèrement varié (de 18 % à 24 %) dans la plage posologique étudiée, ce qui indique que, dans les limites de détection, cette voie métabolique n'est pas saturable. La concentration d'UK-95,340 était généralement inférieure au seuil de détection (30 ng/mL). Des vomissements et du ptyalisme se sont produits par suite de l'administration de la dose de 100 mg/kg, et des larmolements, une rougeur de la conjonctive ainsi qu'une diminution transitoire de l'amplitude du réflexe pupillaire ont été observés dans tous les groupes posologiques. Aucune modification pertinente de la tension artérielle n'a été signalée, dans la mesure où les variations notées étaient spontanées. Les doses de 30 et de 100 mg/kg ont entraîné une augmentation de la fréquence cardiaque, probablement attribuable aux propriétés vasodilatatrices du composé. La réduction de l'espace PQ et de l'intervalle QT observée lors de l'administration des doses précitées s'explique par les variations de la fréquence cardiaque. Une augmentation modérée du cholestérol plasmatique a été observée chez deux animaux ayant reçu la forte dose, mais la portée toxicologique de cette hausse a été jugée négligeable. Une artérite touchant un rameau coronarien extramural a été notée chez une femelle ayant reçu la dose élevée, mais on estime qu'il s'agit là d'une manifestation fortuite compte tenu de ses caractéristiques morphologiques et de la fréquence de ce problème chez les beagles de notre laboratoire. Lors de la présente étude, la DSENO a été de 100 mg/kg.

Étude de 1 mois sur la toxicité du produit administré par voie orale (90 125)					
Beagle	Orale (gavage)	5 20 80	3/sexe	1 mois	Les chiens ont été exposés à une concentration de sildénafil et d'UK-103,320 proportionnelle à la dose, sauf dans le cas de la forte dose, qui a donné lieu à un taux moins élevé que prévu. La proportion d'UK-103,320, par rapport à celle du sildénafil, n'a que très légèrement varié (de 15 % à 19 %) dans la plage posologique étudiée, ce qui indique que, dans les limites de détection, cette voie métabolique n'est pas saturable. La concentration d'UK-95,340 était généralement inférieure au seuil de détection (30 ng/mL). Des cas de vomissement et de salivation transitoire ont été observés avec les doses intermédiaire et élevée, mais l'incidence a été faible. Par ailleurs, toutes les doses ont entraîné une incidence modérée de selles molles et aqueuses. Aucune modification systématique de la tension artérielle n'a été décelée, mais la fréquence cardiaque s'est accrue chez les animaux traités par les doses de 20 et de 80 mg/kg. Cette augmentation de la fréquence cardiaque a eu des répercussions prévisibles sur l'ÉCG, à savoir une amplification de l'onde P et une diminution de l'espace PQ et de l'intervalle QT. La dose élevée a produit une augmentation modérée du cholestérol plasmatique. Enfin, une légère artérite coronarienne a été observée chez un animal ayant reçu la forte dose, mais compte tenu de ses caractéristiques morphologiques et de la fréquence élevée de ce problème chez les beagles de notre laboratoire, on a estimé que cette manifestation n'était pas liée au traitement. Dans la présente étude, la DSENO s'est établie à 80 mg/kg.
Étude de 6 mois sur l'administration du produit par voie orale (91 099)					
Beagle	Orale (gavage)	3 15 50	4/sexe	6 mois	L'analyse de la concentration plasmatique du sildénafil et de l'UK-103,320 montre qu'elle augmente proportionnellement à la dose. La proportion d'UK-103,320 par rapport à celle du sildénafil n'a que peu varié (de 15 % à 23 %) avec l'augmentation de la dose, ce qui témoigne de l'absence de saturation. La dose élevée, qui se situait initialement à 80 mg/kg, a provoqué de la salivation, des vomissements et une résistance à l'administration du composé, manifestations révélant une intolérance gastrique. Ces signes se sont faits rares après réduction de la forte dose à 50 mg/kg. Un accroissement modéré de la fréquence cardiaque, associé à une diminution de l'espace PQ et de l'intervalle QT, s'est produit après l'administration de la dose élevée; on estime qu'il s'agit là d'un réflexe en réponse aux propriétés vasodilatatrices du médicament. Une augmentation du cholestérol plasmatique et du poids du foie a été observée chez les animaux ayant reçu les doses de 15 et de 50 mg/kg. L'un des mâles ayant reçu la dose élevée a présenté divers signes cliniques ainsi qu'une variation des paramètres hématologiques et du chimisme plasmatique associée à une artérite disséminée. Ces manifestations témoignent d'une artérite juvénile idiopathique, syndrome qui survient sporadiquement chez le beagle. Un autre mâle ayant reçu la dose élevée a présenté une artérite, celle-là touchant le thymus, expression moins grave de la même maladie. Il est probable que l'administration de la dose élevée ait contribué à l'expression de ce trouble spontané latent. Compte tenu de l'artérite juvénile idiopathique provoquée par les doses élevées, la DSENO s'établit à 15 mg/kg dans cette étude.

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude de 12 mois sur la toxicité du produit administré par voie orale (95 039)					
Beagle	Orale (gavage)	3 10 50	4/sexe	12 mois	Les chiens ont été exposés à une concentration de sildénafil et de son métabolite N-déméthylé (l'UK-103,320) relativement proportionnelle à la dose. La proportion d'UK-103,320 par rapport à celle du sildénafil n'a que peu varié avec l'augmentation de la dose. Tous les mâles ayant reçu la dose élevée ont présenté des signes d'artérite juvénile idiopathique. Chez 3 de ces 4 mâles, l'artérite touchait plusieurs organes. Chez l'un d'entre eux, l'artérite a été associée à certains signes cliniques, à une perte de poids et à des modifications hématologiques. Aucune manifestation clinique ni variation hématologique n'ont été associées à l'artérite chez les 2 autres animaux. Quant au dernier mâle ayant reçu la forte dose, il présentait des signes cliniques et des altérations pathologiques typiques de l'artérite, mais aucune lésion vasculaire n'a été observée lors de l'examen histopathologique. Une artérite coronarienne focale a été observée chez deux femelles, l'une ayant reçu la faible dose et l'autre, la dose élevée. Le traitement n'a toutefois pas été mis en cause. Le traitement a entraîné une augmentation des pigments lipogènes dans l'épithélium des tubules rénaux chez 1 animal sur 8 lors de l'administration de la dose intermédiaire et chez 7 animaux sur 8 lors de l'administration de la dose élevée. Il a également produit une chute dose-dépendante de la créatine-kinase plasmatique, surtout chez les mâles, et une diminution de la myosine plasmatique chez les animaux ayant reçu la forte dose. On a toutefois jugé que ces variations n'avaient qu'une portée négligeable sur le plan toxicologique. Enfin, une augmentation dose-dépendante de la fréquence cardiaque a été observée aux doses intermédiaire et élevée, phénomène que l'on a considéré comme étant dû à un mécanisme compensatoire aux effets vasodilatateurs du composé. Les doses élevées administrées dans cette étude ayant été associées à une artérite juvénile idiopathique, la DSENO a été établie à 10 mg/kg.
Étude de 14 jours visant à déterminer les doses limites du produit administré par voie intraveineuse (90 142)					
Beagle	I.V.	2,5 5 10	2 mâles 1 femelle	14 jours	Les doses de 5 et de 10 mg/kg ont été associées à l'émission de selles aqueuses et à une inhibition du réflexe pupillaire. Un accroissement de la fréquence cardiaque a été observé chez les animaux ayant reçu la dose élevée et, dans une moindre mesure, chez ceux ayant reçu la dose intermédiaire. Cette réaction est probablement liée à l'effet vasodilatateur du composé. La rougeur périphérique observée chez 2 animaux ayant reçu la dose élevée témoigne d'ailleurs de cette vasodilatation. On a observé une hausse du cholestérol plasmatique chez 2 des 3 animaux ayant reçu la dose élevée, mais cet effet n'a pas été considéré comme important sur le plan toxicologique. La dose de 2,5 mg/kg n'a quant à elle entraîné aucune modification. Dans la présente étude, la DSENO a été de 10 mg/kg.
Étude de 1 mois sur la toxicité du produit administré par voie intraveineuse (91 041)					
Beagle	I.V.	0 0,5 2 4	3/sexe	1 mois	Le traitement n'ayant provoqué aucun effet indésirable, la DSENO s'est donc établie à 4 mg/kg.

Étude de bioéquivalence chez le chien :

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude sur la bioéquivalence entre le sildénafile libre et le citrate de sildénafile (91 058)					
Beagle	Orale	300	1 mâle 1 femelle	s.o.	<p>L'objectif de cette étude était d'évaluer la bioéquivalence entre le sildénafile libre (sous forme de suspension) et le citrate (sous forme de capsules) administré par voie orale chez le chien. Le sildénafile libre a été mis en suspension dans une solution aqueuse de méthylcellulose (4000 cps) à 5 % contenant 0,1 % de Tween 80 et acidifiée avec de l'acide chlorhydrique à 0,1 M (concentration finale). Le citrate a été administré sous forme de capsules de gélatine.</p> <p>Le premier jour, on a administré le sildénafile libre à 1 mâle et à 1 femelle, et le citrate à un autre couple. Le huitième jour, le premier couple a reçu le citrate et le second, le sildénafile libre. On a examiné les animaux régulièrement afin de déceler le moindre signe clinique, et on les a pesés avant chaque administration. Des prélèvements sanguins ont en outre été effectués après chaque administration à t = 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 11 et 24 heures. Enfin, on a mesuré la concentration plasmatique de UK-92,480 et de 2 métabolites, soit UK-95,340 et UK-103,320.</p> <p>Un mâle a vomi après avoir reçu chaque dose, aussi les concentrations du médicament et du métabolite n'ont-elles pas été considérées comme pertinentes chez ce spécimen. Chez les autres chiens, la concentration plasmatique maximale et l'ASC de l'UK-92,480 et de l'UK-103,320 observées après l'administration du citrate étaient comparables ou supérieures aux valeurs obtenues après l'administration du sildénafile libre. Dans tous les cas, la concentration plasmatique d'UK-95,340 était inférieure au seuil de détection. Ces données indiquent que la biodisponibilité du citrate est identique ou supérieure à celle du sildénafile libre chez le chien.</p>

Pouvoir carcinogène et pouvoir mutagène

L'administration, pendant 24 mois, d'une dose de sildénafile produisant chez des rats mâles (sildénafile non lié et principaux métabolites) et des rats femelles (sildénafile non lié) une exposition générale (ASC) respectivement 110 et 146 fois supérieure à celle observée chez l'être humain après administration de la dose recommandée de 20 mg 3 f.p.j. n'a pas produit d'effet carcinogène. L'exposition obtenue chez l'humain à la dose recommandée de 20 mg 3 f.p.j. n'a pas révélé de pouvoir carcinogène chez la souris quand on a administré le sildénafile sur une période de 18 à 21 mois à des doses allant jusqu'à la dose maximale tolérée de 10 mg/kg/jour, soit environ 1,1 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m².

On a soumis le sildénafile à une série complète d'épreuves visant à en déceler le pouvoir génotoxique. Le sildénafile n'a pas eu d'action mutagène lors d'épreuves *in vitro* menées avec des cellules bactériennes ou des cellules de mammifères, et il n'a pas eu d'action clastogène non plus lors d'épreuves menées *in vitro* et *in vivo*.

Comme la dose clinique est administrée 3 fois par jour, l'ASC clinique du sildénafile libre utilisée pour calculer les expositions multiples était de 19 ng-h/mx³ et était comparable à l'ASC_{0-24 h} chez les espèces ayant fait l'objet d'études précliniques.

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude de pharmacocinétique chez le rat (94 067)					
Sprague Dawley	Orale (gavage)	60	5/sexe	14 jours	L'objectif de cette étude était d'évaluer la quantité de composé à laquelle sont exposés les rats en 24 heures. La concentration plasmatique du sildénafil était plus élevée chez les femelles que chez les mâles, mais en ce qui a trait au métabolite, l'UK-103,320, c'est le contraire qui a été observé.
Étude sur la toxicité et le pouvoir carcinogène du produit administré par voie orale chez la souris (95 007 et 95 120)					
	Orale (gavage)	3 10 30 1 3 5	55/sexe	<u>3</u> et <u>10 mg</u> : mâles 649 jours femelles 558 jours <u>30 mg</u> : mâles 453 jours femelles 404 jours	<p>L'exposition à la molécule mère et au métabolite produit par déméthylation, l'UK-103,320, s'est révélée proportionnelle à la dose. Le traitement a conduit à une hausse de la mortalité et, de ce fait, à une diminution de la survie et du nombre de survivants.</p> <p>La dose intermédiaire a produit un effet marqué chez les femelles, et la dose élevée a eu pareil effet chez les animaux des 2 sexes. À la fin de l'étude, le pourcentage de survivants était légèrement moins élevé chez les mâles ayant reçu la dose intermédiaire. En raison du taux de survie plus faible dans les groupes à doses intermédiaire et élevée, on a décidé de procéder à des sacrifices en cours d'étude. Ainsi, lorsque le taux de survie a atteint environ 20 % dans le groupe traité par la dose élevée, les survivants ont été sacrifiés (au 405^e jour dans le cas des femelles et au 454^e jour pour ce qui est des mâles). Lorsque le taux de survie a atteint environ 20 % dans le groupe traité par la dose intermédiaire, on a sacrifié les témoins et les animaux traités par les doses faible et intermédiaire (au 559^e jour dans le cas des femelles et au 650^e jour pour ce qui est des mâles. La mort subite de certains animaux, notamment les mâles traités par la dose élevée (40 %), a été précédée d'un œdème abdominal ou de dyspnée. Les morts subites liées au traitement ont été causées par une dilatation gastro-intestinale et par un traumatisme de gavage. Les décès que les examens macroscopiques ou histopathologiques n'ont pas permis d'expliquer ont été plus nombreux chez les animaux ayant reçu les doses intermédiaire et élevée que chez les témoins. En outre, les mâles et les femelles traités par la dose élevée ont eu tendance à perdre du poids par rapport aux témoins (10 % et 18 %, respectivement). Par ailleurs, on a constaté une chute marquée du poids corporel chez la plupart des animaux morts prématurément, laquelle s'est révélée plus prononcée chez les femelles traitées par les doses intermédiaire et forte. Le traitement n'a pas augmenté l'incidence de lésions néoplasiques. Enfin, l'incidence des lésions non néoplasiques était comparable, parmi les témoins et les groupes traités, chez les animaux morts lors des sacrifices intermédiaires et finaux.</p> <p>En conclusion, les doses de 10 et de 30 mg/kg ont donné lieu à des signes de toxicité, soit essentiellement à un accroissement de la mortalité proportionnel à la dose. Bien qu'on n'ait pas noté d'effet sur la mortalité au sein du groupe, deux des animaux ayant reçu la dose de 3 mg/kg sont décédés des suites d'une dilatation gastro-intestinale. Aucun effet carcinogène n'a été observé, quelle qu'ait été la dose.</p>

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude de 24 mois sur la toxicité et le pouvoir carcinogène du produit administré par voie orale chez le rat (94 092)					
Sprague-Dawley	Orale (gavage)	1,5 5 60	60/sexe	24 mois	<p>La concentration plasmatique de sildénafil et d'UK-103,320 à laquelle les rats ont été exposés s'est révélée proportionnelle à la dose. Les mâles ont été exposés principalement à UK-103,320 et les femelles, à la molécule inchangée. Dans l'ensemble, l'exposition au médicament et au métabolite a été plus marquée chez les femelles.</p> <p>Le traitement n'a causé aucun décès. Au terme de l'étude, le taux de survie se situait entre 18 % et 42 % chez les mâles, et entre 15 % et 25 % chez les femelles.</p> <p>Les animaux ayant reçu la dose élevée ont présenté une perte pondérale par rapport aux témoins. Une baisse transitoire du poids corporel a également été observée chez les femelles sous dose intermédiaire. Par ailleurs, une diminution dose-dépendante de la bilirubine plasmatique a été observée, laquelle découle selon nous de l'induction enzymatique provoquée par le composé. Une incidence accrue d'altérations prolifératives de la thyroïde a été observée chez les mâles ayant reçu la dose élevée, lesquelles étaient essentiellement liées à l'hyperplasie des cellules folliculaires. À notre avis, ces modifications résultent d'un renouvellement accéléré des hormones thyroïdiennes, lui-même provoqué par l'induction des enzymes hépatiques et donc ne revêtant aucune importance chez l'être humain.</p> <p>En conclusion, la dose de 60 mg/kg a été associée à une baisse du poids corporel pertinente sur le plan toxicologique et à un accroissement des altérations prolifératives de la vésicule thyroïdienne chez les mâles. La dose de 5 mg/kg n'a quant à elle induit qu'une diminution irrégulière du poids corporel des femelles. Aucun effet n'a été observé par suite de l'administration de la dose de 1,5 mg/kg. Rien n'indique par ailleurs que le sildénafil ait un pouvoir carcinogène.</p>

Études sur le pouvoir mutagène (90817-01/02)			
Nature de l'étude	Matériel	Dose	Résultats
Mutagenèse bactérienne <i>in vitro</i>	<i>S. typhimurium</i> TA 1535, 1537, 98, 100	0,002-1 mg/plaque	Négatif
Mutagenèse dans des cellules de mammifères <i>in vitro</i>	Cellules ovariennes du hamster chinois/ HGPRT	65-240 µg/mL	Négatif
Pouvoir clastogène <i>in vitro</i>	Lymphocytes humains	10, 20, 25 µg/mL -S9 100, 125, 250 µg/mL + S9	Négatif
Pouvoir clastogène <i>in vivo</i>	Cellules de moelle osseuse de souris	0, 500, 1000, 2000 mg/kg	Négatif

Reproduction et tératologie

Aucun signe de tératogenèse, d'embryotoxicité ou de fœtotoxicité n'a été observé chez les rats et les lapins ayant reçu jusqu'à 200 mg/kg/j de sildénafil durant la période d'organogenèse. Ces doses sont respectivement 32 et 68 fois supérieures à la dose recommandée en mg/m² chez un être humain de 50 kg. Dans l'étude portant sur le développement périnatal et postnatal du rat, la

DSENO était de 30 mg/kg/j sur une période de 36 jours. Chez le rat non gravide, l'ASC à cette dose était environ 24 fois supérieure à l'ASC du sildénafil libre chez l'être humain.

Chez des rates traitées par le sildénafil à 60 mg/kg avant et après la mise bas, on a constaté une diminution de la taille de la portée et du poids des ratons au jour 1 ainsi qu'une diminution de la survie à 4 jours, alors que l'exposition au sildénafil était environ 50 fois l'exposition attendue chez l'humain à la dose de 20 mg 3 f.p.j. Durant les études non cliniques, les effets ont été observés à des doses entraînant une exposition jugée suffisamment supérieure à l'exposition maximale chez l'être humain, ce qui dénote une faible pertinence clinique.

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	Nbre d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude sur la toxicité maternelle du produit administré par voie orale à des rats (92 020)					
Sprague-Dawley	Orale (gavage)	10 50 200	7 femelles	Du 6 ^e au 17 ^e jour de la gestation	Seules les rates ayant reçu 200 mg/kg ont présenté des variations hématologiques, biochimiques (plasmatiques) et pathologiques. Les manifestations hématologiques ont pris la forme d'une baisse modérée de l'hémoglobine, des érythrocytes et de l'hématocrite, accompagnée d'une hausse de l'indice moyen de distribution érythrocytaire. La seule variation du chimisme plasmatique observée a été une diminution du taux moyen des triglycérides. Enfin, une légère augmentation du poids du foie accompagnée d'une hypertrophie centrolobulaire a été observée à l'examen anatomopathologique. Par ailleurs, la dose de 200 mg/kg a été associée à une baisse du poids moyen des fœtus mâles. Le poids corporel moyen des fœtus mâles dont la mère avait reçu la dose de 10 ou de 50 mg/kg, de même que celui des fœtus femelles de tous les groupes posologiques, était comparable à celui des fœtus témoins. Dans la présente étude, la DSENO chez la mère et le fœtus a été de 50 mg/kg, la dose de 200 mg/kg ayant donné lieu à des variations du chimisme plasmatique et du poids des fœtus mâles.
Étude sur l'effet du traitement par voie orale sur la fécondité et le développement embryonnaire avant l'implantation chez le rat (94 081)					
Sprague-Dawley	Orale (gavage)	3 12 60	20/sexe	<u>Mâles</u> : de la 9 ^e semaine avant l'accouplement jusqu'au 20 ^e jour de la gestation <u>Femelles</u> : de la 2 ^e semaine avant l'accouplement jusqu'au 6 ^e jour de la gestation	Le traitement n'a eu aucun effet indésirable sur la fertilité des animaux, quel qu'ait été leur sexe. En outre, on n'a relevé aucun signe de toxicité maternelle, embryonnaire ou fœtale. La seule manifestation observée a été une baisse modérée des triglycérides plasmatiques chez les femelles ayant reçu la dose de 60 mg/kg. Par conséquent, la DSENO a été de 60 mg/kg.
Étude sur l'effet du traitement par voie orale sur le développement prénatal et postnatal, ainsi que sur la fonction maternelle, chez le rat (95 068/95 095)					
Sprague-Dawley	Orale (gavage)	10 30 60	20 femelles	Du 6 ^e jour de la gestation au 20 ^e jour après la naissance	La seule observation digne de mention, liée à la dose de 60 mg/kg, consiste en une diminution toxicologiquement significative du ratio des ratons viables à la naissance, d'où une réduction de la portée viable. Chez les animaux traités par cette dose, on a noté une diminution pertinente sur le plan toxicologique de l'indice de survie après 4 jours et du poids des ratons F ₁ le 1 ^{er} jour suivant la naissance ainsi qu'un certain retard dans l'apparition des incisives supérieures, repère pour ce qui est de l'évaluation

					<p>du développement. Aucune anomalie n'a été observée en ce qui a trait à la fonction reproductrice des générations F₁ et F₂.</p> <p>Compte tenu de la toxicité maternelle minimale et des effets sur le développement constatés au cours des 2 premières semaines de vie des rats, la DSENO chez les femelles de la génération F₀ et les petits de la portée F₁ a été de 30 mg/kg. Chez les animaux F₂, la DSENO se chiffre 60 mg/kg.</p>
Étude sur l'effet du traitement par voie orale sur le développement embryonnaire et fœtal chez le rat (95 058/95 059)					
Sprague-Dawley	Orale (gavage)	10 50 200	20 femelles	Du 6 ^e au 17 ^e jour de la gestation	<p>Toutes les doses ont donné lieu à des quantités décelables de sildénafil et d'UK-103,320 dans le plasma de la mère, le liquide amniotique et les homogénats fœtaux. La dose de 200 mg/kg a entraîné de la salivation et une réduction du gain pondéral moyen du 6^e au 9^e jour après le coït, manifestations auxquelles s'est ajoutée une diminution de la consommation alimentaire le 9^e jour. La consommation alimentaire moyenne a augmenté à partir du 18^e jour après le coït. L'administration de la dose de 200 mg/kg s'est accompagnée des variations hématologiques suivantes : légère baisse de l'hémoglobine, du nombre d'érythrocytes et de l'hématocrite, et augmentation de l'indice moyen de distribution érythrocytaire. Une hausse proportionnelle à la dose du nombre de réticulocytes a été observée, mais elle n'est devenue statistiquement significative que chez les animaux ayant reçu la dose élevée. La seule variation du chimisme plasmatique observée a été une diminution proportionnelle à la dose du taux de triglycérides plasmatiques moyen, baisse au plus modérée qui n'est devenue statistiquement significative que chez les rats ayant reçu la dose élevée. La dose de 200 mg/kg a été associée à une diminution du poids corporel des fœtus mâles. Le traitement n'a donné lieu à aucune anomalie externe, squelettique ou viscérale.</p> <p>La dose de 200 mg/kg s'est révélée légèrement toxique pour la mère et les fœtus mâles, mais non pour les embryons. Les doses de 10 et de 50 mg/kg n'ont pas été toxiques pour la mère, non plus que pour les fœtus ou les embryons. Le traitement n'a eu aucun effet tératogène, quelle qu'ait été la dose administrée.</p> <p>La dose de 200 mg/kg s'étant révélée légèrement toxique dans cette étude, la DSENO s'est élevée à 50 mg/kg chez les mères et les fœtus.</p>

Lapins :

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude sur la toxicité maternelle du traitement par voie orale (95 003/95 004)					
Lapin blanc de Nouvelle-Zélande	Orale (gavage)	50 100 200	7 femelles	Du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation	<p>Les femelles gravides et les fœtus ont été exposés au médicament. Les seules constatations dignes de mention consistent en une augmentation du glucose et en une diminution du cholestérol plasmatique chez les mères ayant reçu la forte dose. Ces variations témoignent d'une toxicité minimale pour les mères. Le traitement n'a eu aucun effet délétère sur le développement embryonnaire et fœtal.</p> <p>Compte tenu de la variation du chimisme plasmatique survenue chez les animaux traités par la dose de 200 mg/kg, la DSENO s'est établie à 100 mg/kg pour les mères. Dans le cas des embryons et des fœtus, la DSEO était de 200 mg/kg.</p>

Étude sur l'effet du traitement par voie orale sur le développement embryonnaire et fœtal (95 043/95 044)					
Lapin blanc de Nouvelle-Zélande	Orale (gavage)	10 50 200	20 femelles	Du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation	<p>Sildénafil et UK-103,320 ont été décelés dans le plasma des femelles gravides. Le liquide amniotique renfermait lui aussi du sildénafil. Vers la fin de la gestation, une diminution du poids corporel et du gain pondéral a été observée chez les lapines ayant reçu la dose élevée – par rapport aux témoins –, indice d'une très légère toxicité maternelle. Cette variation pondérale pourrait être imputable, du moins en partie, à la diminution de la consommation alimentaire constatée pendant la période précitée chez les femelles traitées par la dose élevée. Les modifications du chimisme plasmatique notées lors de l'étude préliminaire n'ont pas été observées au cours de la présente étude. Le traitement n'a eu aucun effet délétère sur le développement du produit de la conception.</p> <p>Dans la présente étude, la DSENO a été de 50 mg/kg chez les mères, la dose de 100 mg/kg ayant eu un effet sur le poids corporel. Dans le cas des embryons et des fœtus, la DSEO a été de 100 mg/kg.</p>

Études particulières :

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude sur le pouvoir antigénique chez le cochon d'Inde (95-29-81)					
Cochon d'Inde Hartley	Orale	4 mg/ml 20 mg/ml	5/groupe	s. o.	<p>Les mâles ayant reçu des doses orales quotidiennes de sildénafil de 4 ou de 20 mg/kg 5 jours par semaine pendant 3 semaines en vue d'un test d'anaphylaxie active générale n'ont présenté aucun signe d'anaphylaxie générale à la suite d'une provocation par injection intraveineuse de sildénafil 19 jours plus tard. De même, aucun signe d'anaphylaxie générale n'a été observé chez des mâles ayant reçu une injection intraveineuse de sildénafil 16 jours après avoir été sensibilisés par 4 injections sous-cutanées de 2 ou de 10 mg de sildénafil administrées à une semaine d'intervalle.</p> <p>Lors de l'épreuve d'anaphylaxie cutanée passive, les cochons d'Inde ont été soumis à une provocation à l'aide de 30 mg de sildénafil/cochon d'Inde. Aucune réaction positive n'a été observée à contre l'antisérum provenant de cochon d'Inde ayant été immunisés par voie orale ou sous-cutanée au avec du sildénafil.</p>
	Sous-cutanée (avec adjuvant complet de Freund)	2 mg/ml 10 mg/ml			
Étude sur l'irritation intra-artérielle chez le lapin (91 073)					
Lapin blanc de Nouvelle-Zélande	Intra-artérielle	1 mg/animal	4 femelles	1 jour	Le pouvoir irritant du sildénafil a été évalué par injection d'une dose de 1 mg/0,5 mL de solution dans l'artère centrale de l'oreille de chacun des lapins. Aucune irritation artérielle n'a été constatée au cours de la période d'observation de 21 jours.

RÉFÉRENCES

1. Amsha K, Siddons TE, Armstrong I, et al. Effects of sildenafil on incremental shuttle walking test and haemodynamics in patients with pulmonary hypertension. Euro.Resp.Soc.Annu.Congress 2002:2311.
2. Bharani A, Mathew V, Sahu A, et al. The efficacy and tolerability of sildenafil in patients with moderate-to-severe pulmonary hypertension. Indian Heart Journal 2003;55(1):55-9.
3. Bhatia S, Frantz RP, Severson CJ, et al. Immediate and long-term hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy. Mayo Clinic Proceedings 2003;78(10):1207-13.
4. Galiè N, Ghofrani AH, Torbicki A, et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2005; 353(20): 2148-57.
5. Ghofrani AH, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. The Lancet Sep 21, 2002; 360: 895-900.
6. Ghofrani H.A., Voswinckel R., Reichenberger F., et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses in three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension. A randomized prospective study. J Am Coll Cardiol 2004; 44(7): 1488 – 1496.
7. Hattenhauer MG, Leavitt JA, Hodge DO, et al. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol 1997;123:103-107.
8. Johnson LN, Arnold AC. Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy. J Neuroophthalmol 1994;14:38-44.
9. Keles T, Aydogdu S, Polat K, et al. Effect of short-term oral sildenafil treatment in primary pulmonary hypertension. Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi 2003;31(2):82-87.
10. Kerr NM, Chew SSSL, Danesh-Meyer, HV Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy: A review and update. Journal of Clinical Neuroscience 16 (2009) 994–1000.
11. Kirchner PE, Becker R. Ocular effects of sildenafil on patients with pulmonary hypertension. Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, Fort Lauderdale, FL, USA, May 04-08, 2003 Sponsored by: Association for Research in Vision and Ophthalmology. AVRO-Annual-Meeting-Abstract-Search-and-Program-Planner 2003; 2003: Abstract No. 1292.
12. Kothari SS, Duggal B. Chronic oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. Indian Heart Journal 2002;54(4):404-9.
13. Kuhn KP, Wickersham NE, Robbins IM et al. Acute effects of sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension receiving epoprostenol. Experimental Lung Research 2004;30(2):135-145.

14. Lepore JJ, Maroo A, Pereira NL, et al. Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension. *American Journal of Cardiology* 2002;90(6):677.
15. McGoon M.D., Frantz R.P., Severson C.J., et al. Acute and short-term hemodynamic and clinical effects of sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22(1s): S153 (abstr 245).
16. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, et al. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002;105(20):2398-403
17. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003;108(17):2066-2069.
18. Mikhail GW, Prasad S, Rogers P, et al. Clinical and hemodynamic effects of sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2002;106(No. 19):Suppl.
19. Mikhail GW, Prasad SK, Li W, et al. Clinical and haemodynamic effects of sildenafil in pulmonary hypertension: Acute and mid-term effects. *European Heart Journal* 2004;25(5):431-436.
20. Prasad SK, Mikhail G, Rogers P, et al. Effect of oral sildenafil on cardiac function and remodelling in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2003;89(Suppl. 1):A24.
21. Pritzker MR, Dorman W, Caperton E. The use of sildenafil (Viagra) for the treatment of pulmonary hypertension associated with scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001;44(No. 9):S131.
22. Pritzker MR, Groebner R. Acute haemodynamic response to sildenafil in chronic pulmonary hypertension. *Journal of Cardiac Failure* 2003; 9(5): S69.
23. Sastry B, Narasimhan C, Reddy N, et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomised, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(7):1149-1153.
24. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, et al. A study of clinical efficacy of sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Indian Heart Journal* 2002;54(4):410-4.
25. Watanabe H, Ohashi K, Takeuchi K, et al. Short- and long-term hemodynamic effects and safety of sildenafil in pulmonary hypertension. *Circulation* 2002;106(No.19):Suppl.
26. Monographie de REVATIO^{MD}, BGP Pharma, 11 septembre 2023, n° de contrôle : 278266.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrTEVA-SILDENAFIL R

(comprimés de citrate de sildénafil)

20 mg de sildénafil (sous forme de citrate de sildénafil)

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DÉPLIANT, QUI EXPLIQUE COMMENT PRENDRE VOTRE MÉDICAMENT DE FAÇON SÛRE ET EFFICACE. Lisez-le attentivement avant de commencer à prendre TEVA-SILDENAFIL R et relisez-le chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Comme ce dépliant n'est qu'un résumé, il ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé pour en savoir davantage sur votre état de santé et le traitement que vous suivez, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur TEVA-SILDENAFIL R.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-SILDENAFIL R (citrate de sildénafil) est un médicament employé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, c'est-à-dire une pression élevée dans les vaisseaux sanguins situés entre le cœur et les poumons, chez les adultes (18 ans ou plus).

Chez les personnes qui font de l'hypertension artérielle pulmonaire, la pression sanguine dans les poumons est trop élevée, aussi le cœur doit-il fournir un effort considérable pour pomper le sang dans les poumons.

TEVA-SILDENAFIL R n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans.

Les effets de ce médicament :

TEVA-SILDENAFIL R fait partie d'un groupe de médicaments appelés *inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5*. TEVA-SILDENAFIL R abaisse la pression artérielle pulmonaire en permettant aux vaisseaux sanguins de se dilater.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas TEVA-SILDENAFIL R si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique à TEVA-SILDENAFIL R ou à tout autre médicament contenant du citrate de sildénafil, ou encore à l'un des ingrédients de la préparation (voir « Les ingrédients non médicinaux sont : »). Une réaction allergique peut se manifester sous forme d'éruption cutanée, de démangeaisons, d'enflure du visage, d'enflure des lèvres ou d'essoufflement. Si une telle réaction se produit, faites-le savoir à votre médecin.
- vous prenez un médicament contenant des nitrates (sous une forme pharmaceutique ou une autre [orale, sublinguale {sous la langue}, timbre cutané ou produit pour inhalation]).

Plusieurs médicaments d'ordonnance pour le traitement de l'angine (douleur à la poitrine causée par une maladie cardiaque) contiennent des nitrates, par exemple :

- la nitroglycérine (sous forme de vaporisateur, d'onguent, de timbre transdermique de pommade, ou de comprimés à avaler ou à laisser fondre dans la bouche);
- le mononitrate et le dinitrate d'isosorbide (comprimés à avaler, à mâcher ou à laisser fondre dans la bouche).

Si vous n'êtes pas sûr si l'un de vos médicaments contient des nitrates, ou si vous ne savez pas au juste ce que sont les nitrates, renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien. La prise de TEVA-SILDENAFIL R avec des nitrates ou avec tout autre médicament qui en contient peut faire chuter la tension artérielle subitement, à un niveau dangereux. Vous pourriez alors avoir des étourdissements, vous évanouir ou même avoir une crise cardiaque ou un AVC.

- vous avez perdu la vue dans un œil ou les deux yeux en raison d'une affection appelée « neuropathie optique ischémique antérieure non artérielle » (NOIANA).
- vous prenez des médicaments comme le kétoconazole (Nizoral[®]), l'itraconazole (Sporanox[®]) ou le ritonavir (Kaletra[®]).
- vous souffrez d'hypertension pulmonaire secondaire à une drépanocytose (anomalie des globules rouges).
- vous êtes atteint d'une grave maladie du foie.
- vous avez des antécédents récents d'accident vasculaire cérébral, de crise cardiaque ou d'arythmie (trouble du rythme cardiaque) pouvant entraîner la mort.
- vous présentez une coronaropathie (maladie des vaisseaux du cœur) causant de l'angine de poitrine (douleur à la poitrine) instable.
- vous présentez une hypotension grave lorsque vous commencez à prendre TEVA-SILDENAFIL.
- vous prenez des activateurs de guanylate cyclase, comme le riociguat (Adempas[®]).

L'ingrédient médicinal est :

Le citrate de sildénafil.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Comprimé : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hydrogénophosphate de calcium et stéarate de magnésium.

Enrobage : dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol et talc.

Les formes pharmaceutiques sont :

TEVA-SILDENAFIL R est offert sous forme de comprimés pelliculés biconvexes de forme circulaire et de couleur blanche à blanc cassé, unis d'un côté et portant l'inscription « 20 » gravée de l'autre.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Avant de prendre TEVA-SILDENAFIL R, mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- la pression sanguine de vos artères pulmonaires est élevée (maladie veino-occlusive pulmonaire);
- vous avez déjà eu une perte de la vue temporaire, partielle ou permanente touchant un œil ou les deux yeux, ou avez déjà eu une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIANA).

Si l'une ou l'autre des circonstances suivantes vous concernent, consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TEVA-SILDENAFIL R :

- trouble cardiaque (battements cardiaques irréguliers, angine de poitrine, douleur thoracique, antécédents de crise cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral (AVC));
- tension artérielle trop élevée (hypertension) ou trop basse (hypotension);
- trouble du rein;
- trouble du foie;
- anémie falciforme, leucémie ou autre trouble hématologique;
- déformation du pénis (maladie de La Peyronie caractérisée par une courbure anormale du pénis) ou, ne serait-ce qu'une fois, une érection de plus de 4 heures;
- ulcères d'estomac ou tout autre saignement anormal;
- maladie oculaire appelée *rétinite pigmentaire*;
- traitement par des alphabloquants (médicaments prescrits pour le traitement des troubles de la prostate ou de l'hypertension artérielle);
- grossesse ou allaitement;
- prise de bosentan pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire;
- prise de médicaments tels que Viagra (sildénafil), Cialis, Levitra, Adcirca ou Staxyn;
- utilisation d'autres médicaments.

Conduite automobile et utilisation de machines :

La prise de TEVA-SILDENAFIL R entraîne des étourdissements ou des troubles visuels chez une faible proportion de patients. Si tel est votre cas, attendez de voir comment vous réagissez à ce médicament avant de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine quelconque.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves

- L'emploi de nitrates organiques sous quelque forme que ce soit est une contre-indication absolue (voir « **Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :** »).
- La prise de médicaments tels que Viagra (sildénafil),

Cialis, Levitra, Adcirca ou Staxyn.

- La prise d'autres vasodilatateurs, une classe de médicaments qui ouvrent (dilatent) les vaisseaux sanguins (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec TEVA-SILDENAFIL R comprennent :

- Les alphabloquants (p. ex. doxazosine), médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle ou des troubles de la prostate.
- Les bêtabloquants et l'amlodipine, médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle.
- Le bosentan, utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.
- Les bloqueurs des canaux calciques (p. ex. amlodipine, vérapamil), médicaments utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle, de l'angine de poitrine et des troubles du rythme cardiaque.
- Le kétoconazole ou l'itraconazole, médicaments utilisés pour le traitement des infections fongiques.
- Les nitrates, sous quelque forme pharmaceutique que ce soit (orale, sublinguale [sous la langue], timbre cutané ou pour inhalation). Plusieurs médicaments d'ordonnance pour le traitement de l'angine (une douleur à la poitrine causée par une affection cardiaque) renferment des nitrates (voir la section « **Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :** »).
- Le ritonavir et le saquinavir ou d'autres médicaments pour le traitement de l'infection par le VIH.
- La cimétidine (un médicament utilisé généralement pour le traitement des troubles duodénaux ou gastriques).
- L'érythromycine, la clarithromycine et la télihyromycine (médicaments utilisés pour le traitement des infections bactériennes).
- La néfazodone (un médicament utilisé pour le traitement de la dépression).

Le jus de pamplemousse peut modifier les taux sanguins de TEVA-SILDENAFIL R. Vous devriez éviter de prendre TEVA-SILDENAFIL R avec du jus de pamplemousse.

L'alcool peut interagir avec TEVA-SILDENAFIL R et provoquer une augmentation de la fréquence cardiaque, une diminution de la tension artérielle en position debout, des étourdissements et des maux de tête. Vous devriez aussi éviter de consommer de l'alcool pendant le traitement par TEVA-SILDENAFIL R.

Le millepertuis peut modifier les taux sanguins de TEVA-SILDENAFIL R. Si vous en prenez, mentionnez-le à votre médecin.

En cas de doute sur les médicaments que vous prenez, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Prenez toujours TEVA-SILDENAFIL R conformément aux directives de votre médecin. Si vous avez un doute sur l'utilisation du médicament, consultez-le ou adressez-vous à votre pharmacien. La dose recommandée est de 20 mg 3 fois par jour (à intervalles de 6 à 8 heures), à prendre avec ou sans aliments.

Si vous avez l'impression que l'effet de TEVA-SILDENAFIL R est trop fort ou trop faible, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

TEVA-SILDENAFIL R n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans.

Surdosage :

Ne prenez pas plus de comprimés que le médecin vous a recommandé d'en prendre. Si vous en avez pris plus que la quantité indiquée, communiquez avec votre médecin.

Si vous croyez avoir pris une trop grande quantité de TEVA-SILDENAFIL R, communiquez avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'éprouvez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose de TEVA-SILDENAFIL R, prenez-la dès que vous vous apercevez de votre oubli, puis continuez à prendre le médicament à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses à la fois.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

La liste ci-après ne contient pas tous les effets secondaires susceptibles de survenir pendant le traitement par TEVA-SILDENAFIL R. Si vous éprouvez un effet indésirable qui n'est pas mentionné, communiquez avec votre professionnel de la santé. Prenez également connaissance des **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Comme la plupart des médicaments, TEVA-SILDENAFIL R peut causer certains effets secondaires.

Les effets les plus courants sont les maux de tête, la rougeur du visage, l'indigestion, les maux de dos, la diarrhée, les nausées et les douleurs aux extrémités.

Voici d'autres effets secondaires que vous pourriez éprouver : symptômes pseudogrippaux, troubles du sommeil, douleurs musculaires.

Si l'un de ces effets secondaires se manifeste de façon marquée, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Si ces effets secondaires ou d'autres effets secondaires non mentionnés dans ce feuillet persistent ou vous incommode, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Des réactions cutanées graves caractérisées par une éruption de la peau, des ampoules, une peau qui pèle et de la douleur, qui nécessitent des soins médicaux immédiats, ont été également rapportées, quoique rarement. Vous devez arrêter de prendre TEVA-SILDENAFIL R et consulter votre médecin si vous subissez de telles réactions.

Si vous ressentez tout autre effet secondaire non mentionné dans ce dépliant, ou si l'un de ceux qui figurent ci-dessus persiste ou devient gênant, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Effet sur l'audition (diminution soudaine ou perte de l'ouïe)		√	
	Vue brouillée		√	
	Trouble de la vue (diminution ou perte de la vue dans un œil ou les deux yeux)			√
Fréquence inconnue	Toux		√	
	Saignement de nez		√	
	Fièvre		√	
	Essoufflement		√	
	Convulsions, récurrence de convulsions			√
	Amnésie globale transitoire (perte de mémoire temporaire)		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
Réactions cutanées graves caractérisées par une éruption de la peau, des ampoules, une peau qui pèle et de la douleur			√
Érection se maintenant pendant plus de 4 heures (priapisme)			√
<p><i>Effets observés chez des patients prenant du citrate de sildénafil contre la dysfonction érectile :</i></p> <p>Troubles cardiaques – crise cardiaque, (infarctus du myocarde), douleur thoracique (angine de poitrine instable), fréquence cardiaque irrégulière (arythmie ventriculaire), saignement dans le cerveau (hémorragie vasculaire cérébrale)</p>			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
<p><i>Effets observés chez des patients prenant du citrate de sildénafil contre la dysfonction érectile :</i></p> <p>Accident ischémique transitoire : Symptômes tels que perte temporaire de la vue, difficulté à parler, faiblesse d'un côté du corps, engourdissement ou picotements (touchant habituellement un seul côté du corps), étourdissements, troubles de la coordination ou de l'équilibre</p>			√
<p><i>Effets observés chez des patients prenant du citrate de sildénafil contre la dysfonction érectile :</i></p> <p>Hémorragie pulmonaire (saignement aigu dans les poumons) : Symptômes tels que liquide sanguinolent suintant du nez et des voies respiratoires, accompagné d'une difficulté à respirer s'aggravant rapidement, de cyanose et, dans les cas graves, de choc</p>			√

Perte de la vue

TEVA-SILDENAFIL R fait partie d'un groupe de médicaments appelés *inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5*. Certains hommes prenant ce médicament pour traiter la dysfonction érectile ont, dans de rares cas, signalé une diminution ou une perte soudaine de la vue dans un œil ou dans les deux yeux. Si votre vue baisse ou disparaît soudainement, cessez de prendre TEVA-SILDENAFIL R et appelez immédiatement votre médecin pour lui demander conseil.

pharmaceutiques.html); le site Web du fabricant (<http://www.tevacanada.com>); en téléphonant au 1-800-268-4127, poste 3; ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par :
 Teva Canada Limitée
 30 Novopharm Court
 Toronto (Ontario)
 M1B 2K9
 Canada

Dernière révision : 15 avril 2024

Si vous ressentez un symptôme ou un effet secondaire qui n'apparaît pas dans cette liste ou qui s'aggrave au point de nuire à vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez ce médicament à une température ambiante contrôlée, entre 15 °C et 30 °C. Ne prenez pas TEVA-SILDENAFIL R après la date de péremption indiquée sur l'emballage. Rangez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-SILDENAFIL R :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements pour le consommateur, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits->