

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

Pr^{TEVA}-SILDENAFIL

Comprimés de sildénafil

Comprimés, 25 mg, 50 mg et 100 mg de sildénafil (sous forme de citrate de sildénafil), destinés
à la voie orale

Norme Teva

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

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date d'autorisation initiale :
Le 8 novembre 2012

Date de révision :
Le 4 septembre 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 285021

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

S.O.	
------	--

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4 Administration.....	6
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
7.1 Cas particuliers	12
7.1.3 Enfants.....	12
7.1.4 Personnes âgées.....	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	12
8.1 Aperçu des effets indésirables	12
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	13
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques (< 2 %)	14
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	17
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	18
9.1 Interactions médicamenteuses graves	18
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	19
9.4 Interactions médicament-médicament	19
9.5 Interactions médicament-aliments	27
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales.....	28
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	28
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	28
10.1 Mode d'action	28
10.2 Pharmacodynamie.....	29
10.3 Pharmacocinétique	30
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	32

12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	32
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	33
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	33
14	ESSAIS CLINIQUES.....	34
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude	34
14.2	Résultats d'étude.....	34
14.3	Étude de biodisponibilité comparative	37
15	MICROBIOLOGIE	38
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	39
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS	70

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TEVA-SILDENAFIL (citrates de sildénafil) est indiqué pour :

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

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas approuvé d'indication chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Il a été prouvé que TEVA-SILDENAFIL 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 [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)*).
- On ne sait pas combien de temps après la prise de TEVA-SILDENAFIL il est possible d'administrer sans danger un dérivé nitré au patient, si cela s'avère nécessaire. La concentration plasmatique du sildénafil 24 heures après la prise du produit est beaucoup plus faible (2 ng/mL) que sa concentration maximale (440 ng/mL). Toutefois, lors des essais cliniques, chez les hommes âgés de plus de 65 ans, chez les patients présentant une atteinte hépatique (p. ex. cirrhose) ou une atteinte rénale sévère (Clcr < 30 mL/min) et chez ceux qui prenaient en concomitance de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (p. ex. érythromycine), la concentration plasmatique du sildénafil, 24 heures après la prise du produit, était de 3 à 8 fois supérieure à celle obtenue chez les volontaires sains. Bien que la concentration plasmatique du sildénafil 24 heures après la prise du médicament soit beaucoup plus faible que sa concentration maximale, on ne sait pas encore si les dérivés nitrés peuvent être administrés sans danger à ce moment-là.

- En général, on ne doit pas prescrire de traitement destiné à la dysfonction érectile aux hommes chez qui l'activité sexuelle est déconseillée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- TEVA-SILDENAFIL est contre-indiqué chez les patients qui ont une hypersensibilité connue à l'un des ingrédients entrant dans la composition du comprimé (voir [13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES](#)).
- L'emploi de TEVA-SILDENAFIL est contre-indiqué chez les patients atteints de dysfonction érectile qui ont déjà présenté une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIANA) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- L'administration concomitante d'inhibiteurs de la PDE5, dont TEVA-SILDENAFIL, et d'activateurs de la guanylate cyclase, comme le riociguat, est contre-indiquée, car elle peut entraîner des épisodes d'hypotension symptomatique ou de syncope susceptibles de menacer le pronostic vital.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

- âge — 65 ans ou plus (40 %);
- insuffisance hépatique — p. ex. cirrhose (84 %);
- insuffisance rénale sévère — p. ex. Clcr < 30 mL/min (100 %);
- administration concomitante de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 — p. ex. érythromycine : 182 %; saquinavir : 210 %; ritonavir : 1000 %. On peut également s'attendre à ce que l'administration d'inhibiteurs encore plus puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450, comme le kétoconazole ou l'itraconazole, se traduise par une augmentation de la concentration plasmatique du sildénafil.

(Voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#), [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Il a été prouvé que TEVA-SILDENAFIL 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 [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Pour la plupart des patients, la dose de TEVA-SILDENAFIL recommandée est de 50 mg, à prendre au besoin. La dose maximale recommandée est de 100 mg. La dose peut être réduite à 25 mg au besoin.

Comme une hausse de la concentration plasmatique du sildénafil peut s'associer à une augmentation non seulement de son efficacité, mais également de la fréquence de ses effets indésirables, il y aurait lieu de prescrire une dose de départ de 25 mg chez les patients âgés de 65 ans ou plus, ceux qui prennent un inhibiteur de la CYP3A4 ou du ritonavir en concomitance, ou encore qui ont une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique (*voir [4.1 Considérations posologiques](#), [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)*).

L'emploi concomitant de sildénafil et de ritonavir, un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450, entraîne une augmentation de 1000 % de l'ASC du sildénafil (c'est-à-dire que celle-ci est multipliée par un facteur de 11). Étant donné l'importance de cette interaction, on recommande aux patients qui prennent du ritonavir de ne pas prendre plus de 25 mg de sildénafil par période de 48 heures (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)*).

4.4 Administration

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

Les comprimés TEVA-SILDENAFIL doivent être avalés entiers avec de l'eau.

5 SURDOSAGE

Au cours d'essais menés chez des volontaires sains ayant reçu des doses uniques de citrate de sildénafil allant jusqu'à 800 mg, on a observé les mêmes effets indésirables que lors de l'administration de doses plus faibles, mais 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. Étant donné que le sildénafil se lie fortement aux protéines plasmatiques et qu'il n'est pas éliminé dans les urines, il est peu probable que la dialyse rénale soit de quelque utilité pour en accélérer l'élimination.

Traitement du priapisme

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

Protocoles de détumescence

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

Si la première méthode échoue, essayer la deuxième :

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

Si la deuxième méthode échoue, essayer la suivante :

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

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
--

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 25 mg, 50 mg et 100 mg	AD&C bleu n° 2/carmin d'indigo sur substrat d'aluminium, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, phosphate de calcium dibasique,

		polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium et talc.
--	--	--

Description

TEVA-SILDENAFIL – les comprimés de 25 mg (citrate de sildénafil équivalant à 25 mg de sildénafil par comprimé) sont des comprimés enrobés, bleus, en forme de diamant et portant l’inscription N d’un côté et 25 de l’autre. Offerts en plaquettes alvéolées de 4 comprimés.

TEVA-SILDENAFIL – les comprimés de 50 mg (citrate de sildénafil équivalant à 50 mg de sildénafil par comprimé) sont des comprimés enrobés, bleus, en forme de diamant et portant l’inscription N d’un côté et 50 de l’autre. Offerts en plaquettes alvéolées de 4 comprimés.

TEVA-SILDENAFIL – les comprimés de 100 mg (citrate de sildénafil équivalant à 100 mg de sildénafil par comprimé) sont des comprimés enrobés, bleus, en forme de diamant et portant l’inscription N d’un côté et 100 de l’autre. Offerts en plaquettes alvéolées de 4 comprimés ou en flacons de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Appareil cardiovasculaire

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

Aucun essai clinique comparatif n’a été réalisé pour évaluer l’innocuité et l’efficacité du citrate de sildénafil chez les groupes de patients qui suivent. On doit donc faire preuve de prudence lorsqu’on prescrit ce médicament à ces patients.

- Patients qui ont subi un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral, ou qui ont présenté une arythmie pouvant entraîner la mort, au cours des 6 derniers mois;
- Patients hypotendus (TA < 90/50 mmHg au repos) ou hypertendus (TA > 170/110 mmHg au repos);
- Patients qui présentent une insuffisance cardiaque ou une coronaropathie causant de l’angine de poitrine instable (*voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)*).

La prudence est de mise lorsque le sildénafile est administré à des patients traités par un alphabloquant. L'administration concomitante de ces médicaments pourrait causer une hypotension symptomatique chez certaines personnes (*voir* [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Afin de réduire au minimum les risques d'hypotension orthostatique, on doit s'assurer de la stabilité de l'état hémodynamique des patients recevant un alphabloquant avant d'instaurer le traitement par le sildénafile. On doit envisager d'utiliser une dose initiale de sildénafile plus faible. De plus, les médecins doivent informer leurs patients des mesures à prendre en cas d'hypotension orthostatique.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Comme des étourdissements et des troubles de la vue ont été signalés durant les essais cliniques sur le sildénafile, les patients doivent attendre de savoir comment ils réagissent à TEVA-SILDENAFIL avant de conduire ou d'utiliser des machines. L'effet du sildénafile sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'a pas été évalué.

Fonction oto-rhino-laryngologique

Des cas de perte soudaine, partielle ou totale, de l'audition ont été associés à la prise d'inhibiteurs de la PDE5, y compris TEVA-SILDENAFIL, dans le cadre des essais cliniques et du programme de pharmacovigilance. Ces manifestations, qui étaient parfois accompagnées d'acouphènes et d'étourdissements, coïncidaient dans le temps avec la prise d'inhibiteurs de la PDE5, y compris TEVA-SILDENAFIL. Dans certains cas, des problèmes de santé et d'autres facteurs ayant pu causer cette manifestation ont été signalés et, souvent, les renseignements concernant le suivi médical étaient limités. Il est impossible de déterminer si la perte de l'audition est directement attribuable à la prise des inhibiteurs de la PDE5 ou à d'autres facteurs (*voir* [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#) et [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS](#)). Les professionnels de la santé doivent recommander aux patients de cesser de prendre TEVA-SILDENAFIL et de consulter un médecin sans tarder en cas de perte soudaine, partielle ou totale, de l'audition.

Système sanguin et lymphatique

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

Chez l'humain, le citrate de sildénafil, pris seul ou avec de l'acide acétylsalicylique, n'a aucun effet sur le temps de saignement. Des essais *in vitro* sur les plaquettes humaines indiquent que le sildénafil potentialise l'effet antiagrégant du nitroprussiate de sodium (précurseur du monoxyde d'azote). L'association d'héparine et du citrate 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'humain (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

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 à ces patients.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

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

Il est donc préférable d'amorcer le traitement à une dose de 25 mg en présence d'une atteinte hépatique (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Fonction visuelle

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

Les patients qui ont déjà souffert d'une NOIANA présentent un risque accru de récurrence de cette affection. Les inhibiteurs de la PDE5, y compris le citrate de sildénafil, ne sont pas recommandés chez les patients atteints de dysfonction érectile qui ont des antécédents de NOIANA (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Aucun essai clinique comparatif n'a été réalisé pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du citrate de sildénafil chez des patients atteints de rétinite pigmentaire (dont une minorité souffre de troubles génétiques touchant les phosphodiésterases rétiniennes). On doit donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit TEVA-SILDENAFIL à ces patients (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Un faible pourcentage des patients présentent des troubles de la vue (p. ex. altération de la discrimination des couleurs, hypersensibilité à la lumière, vue brouillée, douleur oculaire et rougeur oculaire) après la prise de citrate de sildénafil. Les patients qui subissent ces effets ne devraient pas conduire ni faire fonctionner de la machinerie lourde tant que ceux-ci persistent (*voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)*).

De rares cas de chorioretinopathie séreuse centrale, dont la survenue coïncidait dans le temps avec le traitement par le citrate de sildénafil, ont été signalés depuis la mise sur le marché du produit. On ignore si des problèmes de santé et d'autres facteurs ayant pu causer cette manifestation ont été signalés. Il est impossible de déterminer si cette manifestation est directement attribuable à l'administration de sildénafil, à de possibles facteurs de risque sous-jacents, à une combinaison de ces facteurs ou à d'autres facteurs. L'analyse de ces cas de chorioretinopathie séreuse centrale chez des patients sous sildénafil n'a pas fourni de preuve d'altérations graves ou permanentes de la fonction visuelle (*voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)*).

Fonction rénale

Chez des volontaires présentant une atteinte 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 citrate de sildénafil après l'administration d'une seule dose (50 mg) par voie orale. Par contre, chez des volontaires présentant une atteinte rénale sévère (Clcr < 30 mL/min), la clairance du sildénafil s'est avérée 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 %).

Il est donc préférable d'amorcer le traitement à une dose de 25 mg en présence d'une atteinte rénale sévère (*voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)*).

Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes

Fonction sexuelle

Aucun cas de **priapisme** n'a été signalé pendant les essais cliniques. Toutefois, on a signalé quelques cas d'érection prolongée (plus de 4 heures) et de priapisme (érection douloureuse persistant pendant plus de 6 heures) dans le cadre du programme de pharmacovigilance du citrate de 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)*).

Les médicaments destinés au traitement de la dysfonction érectile doivent être administrés avec prudence aux patients qui présentent une déformation anatomique du pénis (incurvation pénienne, fibrose caverneuse, maladie de La Peyronie, etc.) ou aux patients qui souffrent d'une affection les prédisposant au priapisme (drépanocytose, myélome multiple, leucémie, etc.).

L'innocuité et l'efficacité de l'administration conjointe de citrate de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5, d'autres traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire contenant du sildénafil ou d'autres agents pour le traitement de la dysfonction érectile n'ayant pas été étudiées, l'association de ces agents n'est pas recommandée.

Appareil cutané

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

7.1 Cas particuliers

Femmes, y compris les femmes enceintes ou qui allaitent : TEVA-SILDENAFIL n'est pas indiqué chez les femmes. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

7.1.3 Enfants

TEVA-SILDENAFIL n'est pas indiqué chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

(> 65 ans) : On a observé une réduction de la clairance du sildénafil chez les volontaires sains âgés. La concentration plasmatique de la molécule libre était d'environ 40 % supérieure à celle obtenue chez des volontaires sains plus jeunes (18 à 45 ans). Comme une concentration plasmatique élevée du médicament peut s'associer à une augmentation de son effet pharmacologique, y compris de certains effets indésirables, il est préférable d'amorcer le traitement à une dose de 25 mg chez ces patients (*voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)*).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Au cours des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment observés associés à l'utilisation du sildénafil (incidence de 5 % ou plus) et au moins trois fois plus fréquents que ceux observés chez les patients sous placebo étaient les suivants : maux de tête (15,8 %), bouffées vasomotrices (10,5 %) et dyspepsie (6,5 %).

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

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

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

Lors des essais comparatifs avec placebo, le taux d'abandon du traitement en raison des effets indésirables a été sensiblement le même parmi les patients qui ont pris du citrate de sildénafil (2,5 %) et ceux des groupes placebo (2,3 %). Les effets indésirables étaient généralement transitoires et d'intensité légère ou modérée.

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

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

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

Effet indésirable	Pourcentage des patients ayant signalé l'effet	
	CITRATE DE SILDÉNAFIL (N = 734)	PLACEBO (n = 725)
Céphalées	15,8 %	3,9 %
Bouffées vasomotrices	10,5 %	0,7 %
Dyspepsie	6,5 %	1,7 %
Congestion nasale	4,2 %	1,5 %

Infection des voies respiratoires	4,2 %	5,4 %
Syndrome de grippe	3,3 %	2,9 %
Infection des voies urinaires	3,1 %	1,5 %
Troubles de la vue*	2,7 %	0,4 %
Diarrhée	2,6 %	1,0 %
Étourdissements	2,2 %	1,2 %
Éruptions cutanées	2,2 %	1,4 %
Dorsalgie	2,2 %	1,7 %
Arthralgie	2,0 %	1,5 %

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

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques (< 2 %)

Les effets qui suivent ont été observés chez moins de 2 % des patients, lors des essais cliniques comparatifs de phases II et III. Leur relation de cause à effet avec le produit n'a cependant pas été établie.

Troubles du système nerveux autonome : diaphorèse et sécheresse de la bouche

Troubles du système cardiovasculaire : anomalies à l'ECG, angine de poitrine, arythmie, bloc AV, arrêt cardiaque, myocardiopathie, insuffisance cardiaque, hypertension, hypotension, palpitations, hypotension orthostatique, ischémie myocardique, syncope, tachycardie, anomalies vasculaires et varices

Troubles des systèmes nerveux central et périphérique : tremblements, rêves inhabituels, anxiété, agitation, ataxie, dépression, insomnie, nervosité, somnolence, paresthésie, vertige, troubles de l'élocution, diminution des réflexes, hyperesthésie, neuropathie, migraine, myasthénie, crise oculogyre, névralgie et hypertonie

Troubles de l'appareil digestif : vomissements, gastrite, troubles digestifs, flatulences, augmentation de l'appétit, gastro-entérite, stomatite, éructations, dysphagie, colite, glossite,

constipation, hémorragie rectale, ulcère buccal, œsophagite, troubles du rectum, gingivite et troubles dentaires

Troubles hématopoïétiques : anémie et leucopénie

Troubles des systèmes hépatique et biliaire : anomalies des épreuves de la fonction hépatique et augmentation des ALAT

Troubles métaboliques et nutritionnels : œdème, polydipsie, goutte, hyperuricémie, réaction hypoglycémique, diabète instable, hyperglycémie, hyperlipidémie et hypernatrémie

Troubles de l'appareil locomoteur : myalgie, troubles osseux, arthrose, arthrite, rupture de tendon, ténosynovite, ostéoalgie, troubles articulaires et synovite

Troubles de l'appareil respiratoire : asthme, dyspnée, laryngite, pharyngite, sinusite, bronchite, troubles respiratoires, cancer du poumon, augmentation de l'expectoration et augmentation de la toux

Troubles de la peau et des phanères : cancer de la peau, troubles cutanés, hypertrophie cutanée, ulcère cutané, dermatite de contact, dermatite exfoliatrice, prurit, urticaire, réaction de photosensibilisation, troubles unguéaux, acné, herpes simplex et furonculose

Troubles des organes sensoriels : perte soudaine, partielle ou totale, de l'audition, mydriase, conjonctivite, photophobie, douleurs oculaires, acouphènes, douleurs auriculaires, troubles lacrymaux, troubles oculaires, hémorragie oculaire, troubles auriculaires, cataracte et sécheresse des yeux

Troubles de l'appareil urogénital : érection pénienne, autres dysfonctions sexuelles, cystite, nycturie, balanite, fréquence accrue des mictions, gynécomastie, troubles de la prostate, troubles testiculaires, incontinence urinaire, troubles des voies urinaires, anomalies urinaires, anomalies de l'éjaculation, œdème génital et anorgasme

Troubles vasculaires : troubles vasculaires cérébraux et thrombose cérébrale

Troubles d'ordre général : œdème facial, œdème périphérique, frissons, réaction allergique, asthénie, douleur, infections, choc, hernie, chutes accidentelles, douleurs abdominales, douleurs thoraciques, blessures accidentelles et surdose intentionnelle

Infarctus du myocarde et mortalité cardiovasculaire

Selon l'analyse des résultats obtenus lors d'essais comparatifs avec placebo, menés en double insu et réunissant l'équivalent de plus de 700 années-personnes d'observations sur le placebo et de plus de 1300 années-personnes d'observations sur le sildénafil, il n'y a pas de différences entre le sildénafil et le placebo quant à la fréquence des infarctus du myocarde (1,1 par

100 années-personnes dans les deux groupes) et au taux de mortalité d'origine cardiovasculaire (0,3 par 100 années-personnes dans les deux groupes).

Effets indésirables du médicament signalés dans 74 essais cliniques de phases II, III et IV menés à double insu avec répartition aléatoire et témoins placebos

Les effets indésirables de fréquence $\geq 2\%$ signalés plus souvent chez les patients sous citrate de sildénafil administré selon les recommandations (n = 9570) que chez les témoins sous placebo (n = 7237) lors de 74 études cliniques de phases II, III et IV menées à double insu avec répartition aléatoire et témoins placebos ont été les céphalées, les bouffées vasomotrices, la dyspepsie, la congestion nasale et les étourdissements. Selon les données groupées de ces 74 études, la nature et la fréquence des effets indésirables signalés par $\geq 2\%$ des participants étaient comparables à celles des effets indésirables rapportés dans le cadre des 6 études à doses variables décrites dans le tableau 2.

Les effets indésirables ci-dessous sont survenus chez $< 2\%$ des patients ayant participé aux 74 essais cliniques susmentionnés.

Troubles cardiaques : palpitations, tachycardie

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

Troubles gastro-intestinaux : nausées, sécheresse buccale, douleur abdominale haute, vomissements, reflux gastro-œsophagien, hypoesthésie buccale

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

Troubles du système Immunitaire : hypersensibilité

Infections et infestations : rhinite

Examens : augmentation de la fréquence cardiaque

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs :	douleur dans les membres, myalgie
Troubles du système nerveux :	syncope, somnolence
Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires :	prolongation des érections
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	épistaxis, congestion des sinus, œdème nasal, sécheresse nasale, constriction de la gorge
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :	éruption cutanée
Troubles vasculaires :	bouffées vasomotrices, hypotension

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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

Système cardiovasculaire :

Épistaxis; certains accidents cardiovasculaires graves ont été signalés, dont les suivants : infarctus du myocarde, mort subite par arrêt cardiaque, arythmie ventriculaire, hémorragie vasculaire cérébrale et crise ischémique transitoire. La plupart des patients en cause présentaient déjà des facteurs de risque cardiovasculaire. Bon nombre de ces accidents se sont produits pendant ou peu de temps après l'activité sexuelle et quelques-uns peu après la prise de citrate de sildénafil, sans qu'il y ait eu d'activité sexuelle. D'autres encore sont survenus des heures ou des jours après la prise de citrate 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 ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Troubles des systèmes nerveux central et périphérique : crises convulsives; crises récurrentes, amnésie globale temporaire;

Troubles de l'appareil digestif : vomissements;

Troubles de l'appareil urogénital : érection prolongée, priapisme (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)) et hématurie;

Troubles de la peau et des phanères : syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse;

Troubles des organes sensoriels : diplopie, perte ou baisse temporaire de la vue, vue brouillée, neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIANA), occlusion de la veine rétinienne, anomalies du champ visuel, douleur oculaire, rougeur oculaire ou yeux injectés de sang, sensation de brûlure oculaire, enflure ou pression oculaires, augmentation de la pression intraoculaire, troubles hémorragiques de la rétine, décollement ou rétraction du vitré et œdème paramaculaire.

Des cas de perte soudaine, partielle ou totale, de l'ouïe, dont la survenue coïncidait dans le temps avec la prise d'inhibiteurs de la PDE5, y compris le citrate de sildénafil, ont été signalés dans le cadre du programme de pharmacovigilance. Dans certains cas, des problèmes de santé et d'autres facteurs ayant pu causer cette manifestation ont été signalés et, souvent, les renseignements concernant le suivi médical étaient limités. Il est impossible de déterminer si la perte de l'audition est directement attribuable à la prise de citrate de sildénafil, à des facteurs de risque de perte d'audition sous-jacents, à une combinaison de ces facteurs ou à d'autres facteurs (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES 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 signalés depuis la mise sur le marché du produit. On ignore si des problèmes de santé et d'autres facteurs ayant pu causer cette manifestation ont été signalés. Il est impossible de déterminer si cette manifestation est directement attribuable à l'administration de sildénafil, à de possibles facteurs de risque sous-jacents, à une combinaison de ces facteurs ou à d'autres facteurs. L'analyse de ces cas de chorioretinopathie séreuse centrale chez des patients sous sildénafil n'a pas fourni de preuve d'altérations graves ou permanentes de la fonction visuelle (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- Dérivés nitrés : voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).
- Activateurs de guanylate cyclase, comme le riociguat : voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Études *in vitro* :

Le sildénafilest principalement métabolisé par les isoenzymes 3A4 (voie métabolique principale) et 2C9 (voie métabolique secondaire) du cytochrome P450 (*voir* [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Par conséquent, les inhibiteurs de ces isoenzymes peuvent réduire la clairance du sildénafile, tandis que les inducteurs peuvent l'augmenter.

Le sildénafilest un faible inhibiteur des isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 (CI50 > 150 µM) du cytochrome P450. Or, étant donné que la concentration plasmatique maximale du sildénafilest d'environ 1 µM après administration aux doses recommandées, il est peu probable que le citrate de sildénafilealtère la clairance des substrats de ces isoenzymes.

Études *in vivo* :

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique	EC	Le citrate de sildénafile (50 mg) n'a pas potentialisé l'allongement du temps de saignement, mesuré par une méthode standard (Simplat), causé par l'acide acétylsalicylique (150 mg).	

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

<p>Antiacides (p. ex. hydroxyde de magnésium et d'aluminium)</p>	<p>EC</p>	<p>Chez des volontaires sains de sexe masculin, l'administration concomitante de doses uniques d'antiacide et de sildénafil n'a pas influé sur l'ASC, la C_{max}, la constante de la vitesse d'élimination ou la demi-vie subséquente du sildénafil. Le t_{max} a été réduit de 0,42 heure.</p>	
<p>Antihypertenseurs (p. ex. diurétiques, bêtabloquants, inhibiteurs de l'ECA, antagonistes de l'angiotensine II, produits médicaux antihypertenseurs [à effet vasodilatateur ou à action centrale], antiadrénergiques, bloqueurs des canaux calciques et alphabloquants)</p>	<p>EC</p>	<p>L'administration concomitante de citrate de sildénafil (100 mg) et d'amlodipine, à une dose de 5 mg ou de 10 mg, à des patients hypertendus, a entraîné une réduction supplémentaire moyenne de 8 mmHg de la tension systolique et de 7 mmHg de la tension diastolique, en décubitus (<i>voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE</i>).</p> <p>Parmi les participants aux essais déterminants sur le citrate de sildénafil figuraient des patients traités par plusieurs antihypertenseurs.</p> <p>Les résultats de l'analyse n'ont montré aucune différence entre les sujets qui prenaient un antihypertenseur et ceux qui n'en prenaient pas, quant à la fréquence des effets indésirables.</p>	

		<p>Une étude comparative d'envergure a été menée auprès d'hommes atteints de dysfonction érectile et d'hypertension artérielle qui prenaient divers antihypertenseurs en association (diurétiques, bêtabloquants, inhibiteurs de l'ECA, bloqueurs des canaux calciques). La fréquence de tous les effets indésirables, y compris ceux pouvant être associés à de l'hypotension, a été comparable à celle observée chez d'autres types de patients.</p> <p>De plus, on n'a pas observé une fréquence plus élevée d'effets indésirables dans les sous-groupes de patients prenant deux antihypertenseurs et trois antihypertenseurs ou plus. Rien n'indique que le traitement par le sildénafil présente plus de risques chez ce type de patients (<i>voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE</i>).</p>	
Bosentan	EC	L'administration concomitante de sildénafil à l'état d'équilibre (80 mg, 3 f.p.j.) et de bosentan	

		(125 mg, 2 f.p.j.) a entraîné une hausse de 49,8 % de l'ASC du bosentan et une hausse de 42 % de la C _{max} de ce médicament.	
Substrats du CYP2C9 (p. ex. tolbutamide et 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.	
Inducteurs du CYP3A4	T	On peut s'attendre à observer une diminution de la concentration plasmatique du sildénafil si on l'administre en association avec des inducteurs du CYP3A4, comme la rifampine.	
Inhibiteurs de la CYP3A4 (p. ex. érythromycine, saquinavir, ritonavir, kétoconazole, itraconazole et cimétidine [un inhibiteur non spécifique des isoenzymes du cytochrome P450])	EC	L'administration concomitante est associée à une augmentation de la concentration plasmatique du sildénafil (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE). L'administration d'une seule dose de 100 mg de citrate de sildénafil en association avec de l'érythromycine, un inhibiteur modéré du CYP3A4, à l'état	

	<p>d'équilibre (soit après la prise de 500 mg 2 f.p.j. pendant 5 jours) a entraîné une augmentation de 182 % de l'exposition totale au sildénafil (ASC).</p> <p>Lorsqu'on a administré le sildénafil à la dose recommandée à des sujets qui prenaient un inhibiteur puissant du CYP3A4, la concentration maximale de sildénafil libre n'a pas dépassé 200 nM, et tous les sujets ont bien toléré le médicament.</p> <p>Selon une étude menée chez des volontaires sains de sexe masculin, l'administration concomitante de bosentan, un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (inducteur modéré de la CYP3A4, inducteur de la CYP2C9 et peut-être aussi de la CYP2C19) à l'état d'équilibre (125 mg, 2 f.p.j.) et de sildénafil à l'état d'équilibre (80 mg, 3 f.p.j.) a entraîné une baisse de 62,6 % de l'ASC du sildénafil et une baisse de 55,4 % de sa C_{max}. Le sildénafil a accru l'ASC du bosentan de 49,8 % et la C_{max} de ce médicament de 42 %.</p>	
--	--	--

	<p>L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4, comme la rifampine, devrait entraîner une chute plus marquée de la concentration plasmatique du sildénafil.</p> <p>La cimétidine (800 mg), un inhibiteur du cytochrome P450 et 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 du citrate de sildénafil (50 mg) à des volontaires sains.</p> <p>L'analyse pharmacocinétique de populations effectuée avec les données des essais cliniques révèle que la clairance du sildénafil diminue lorsque cet agent est administré en concomitance avec des inhibiteurs du CYP3A4 (comme le kétoconazole, l'érythromycine, la cimétidine). Il faut cependant préciser que la fréquence des effets indésirables n'a pas</p>	
--	--	--

		augmenté chez ces patients.	
Inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. saquinavir et ritonavir)	EC	<p>L'administration d'une seule dose de 100 mg de sildénafil en association avec du saquinavir – un inhibiteur de la protéase du VIH qui inhibe aussi la CYP3A4 – à l'état d'équilibre (1200 mg, 3 f.p.j.) a entraîné une augmentation de 140 % de la C_{max} du sildénafil et de 210 % de son ASC. Le sildénafil n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du saquinavir.</p> <p>L'administration d'une seule dose de 100 mg de sildénafil en association avec du ritonavir — un inhibiteur de la protéase du VIH qui est aussi un inhibiteur puissant du cytochrome P450 — à l'état d'équilibre (500 mg, 2 f.p.j.) a entraîné une augmentation de 300 % de la C_{max} du sildénafil (multiplication de la C_{max} par un facteur de 4) et de 1000 % de son ASC (multiplication de l'ASC par un facteur de 11). Après 24 heures, la concentration plasmatique du sildénafil</p>	

		se situait encore aux alentours de 200 ng/mL, alors que lorsque ce dernier est administré seul, elle se chiffre à 5 ng/mL. Ces données cadrent avec les effets marqués du ritonavir sur de nombreux substrats du cytochrome P450. Le sildénafil n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du ritonavir (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).	
--	--	--	--

Légende : EC = étude clinique; T = théorique

Effets d'autres médicaments sur le citrate de sildénafil

Les données recueillies pendant les essais cliniques ont montré que la pharmacocinétique du sildénafil n'était pas modifiée par les inhibiteurs du CYP2C9 (tolbutamide, warfarine, etc.), les inhibiteurs du CYP2D6 (inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques, etc.), les diurétiques thiazidiques ou apparentés, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et les bloqueurs des canaux calciques. L'administration concomitante de diurétiques de l'anse ou de diurétiques d'épargne potassique s'est soldée par une augmentation de 62 % de l'ASC du N-desméthylsildénafil, métabolite actif du sildénafil. L'administration concomitante de bêtabloquants non spécifiques a quant à elle fait augmenter de 102 %. On croit cependant que ces effets sur le métabolite n'ont aucune répercussion sur le plan clinique.

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

9.5 Interactions médicament-aliments

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

Le citrate de sildénafil peut être pris avec ou sans aliments. Cependant, lorsque le citrate de sildénafil est pris avec un repas à teneur élevée en matières grasses, l'absorption du médicament est ralentie, ce qui se traduit par un allongement moyen de 60 minutes du t_{\max} et une réduction moyenne de 29 % de la C_{\max} . L'ASC, quant à elle, diminue de 11 %. Concrètement, cela signifie que le patient devra attendre plus longtemps avant que le médicament n'exerce son effet s'il est pris avec un repas à teneur élevée en matières grasses (*voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)*).

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le citrate de sildénafil est un inhibiteur de la phosphodiésterase de type 5 (PDE5) spécifique du GMPc. Il est administré pour le traitement de la dysfonction érectile chez l'homme.

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

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

Des études *in vitro* ont permis de constater que le sildénafil a une affinité de 10 à 10 000 fois plus grande pour la PDE5 que pour les autres phosphodiésterases (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 phosphodiésterase 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

La PDE5 est également présente en faible concentration dans les plaquettes, les muscles lisses des vaisseaux et des viscères ainsi que dans les muscles squelettiques. L'inhibition de la PDE5 par le sildénafil dans ces tissus expliquerait l'augmentation de l'activité inhibitrice du monoxyde d'azote sur l'agrégation plaquettaire observée *in vitro*, l'inhibition de la formation des thrombi plaquettaires *in vivo* et la vasodilatation artériovoineuse périphérique *in vivo* ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

10.2 Pharmacodynamie

Effets du citrate de sildénafil sur la tension artérielle (TA)

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

Effets du citrate de sildénafil sur les paramètres de la fonction cardiaque

L'administration par voie orale de doses uniques de citrate de sildénafil pouvant atteindre 100 mg n'a eu aucun effet d'importance clinique sur l'ÉCG de volontaires sains.

Effets du citrate de sildénafil sur la réponse érectile

Le citrate de sildénafil a fait l'objet d'essais cliniques de méthodologies diverses. Dans les essais à dose fixe, 62 %, 74 % et 82 % des patients qui ont pris du citrate de sildénafil à 25 mg, à 50 mg et à 100 mg, respectivement, ont signalé une amélioration de leurs érections, comparativement à 25 % des patients des groupes placebo ($p < 0,0001$, [voir 14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Lors de huit essais comparatifs avec placebo, menés à double insu avec permutation, et faisant appel à l'appareil RigiScan^{MD} (un dispositif permettant de mesurer objectivement la rigidité du pénis et la durée de l'érection), la prise de citrate de sildénafil s'est traduite par une amélioration marquée des érections pendant la stimulation sexuelle comparativement à la prise du placebo. Certains participants à ces essais présentaient une dysfonction d'origine organique établie (lésions de la moelle épinière, diabète, etc.), d'autres non. Dans la plupart de ces essais, on a évalué l'efficacité du citrate de sildénafil environ 60 minutes après la prise du produit.

Dans ces huit essais, lorsqu'on a soumis les participants à une stimulation sexuelle de type visuel (SSV), les résultats ont invariablement montré que, comparativement à l'administration

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

Le citrate de sildénafil augmente la capacité des couples à avoir des relations sexuelles ([voir 14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

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

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

La prise du citrate 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} . Le patient qui a pris un repas riche en lipides peut donc trouver que le médicament prend plus de temps pour agir. De plus, l'absorption (ASC) du sildénafil a diminué de 11 % dans ces conditions, mais bien qu'il s'agisse là d'une réduction statistiquement significative, celle-ci n'a pas de conséquences sur le plan clinique. La biodisponibilité relative du produit pris avec un repas plutôt qu'à jeun était de 89 % (IC à 90 %; 84 à 94 %) ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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 a révélé que moins de 0,001 % de la dose ingérée peut apparaître dans le sperme des patients 90 minutes après la prise du médicament.

Métabolisme

Le sildénafil est principalement éliminé de l'organisme par deux isoenzymes microsomiques du foie, la CYP3A4 (voie métabolique principale) et la CYP2C9 (voie métabolique secondaire). Le principal métabolite présent dans la circulation est formé par la N-déméthylation de la partie N-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. Sa concentration plasmatique correspond à environ 40 % de celle du sildénafil. Le dérivé N-déméthylé est également métabolisé, et sa demi-vie terminale est d'environ 4 heures.

Élimination

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

Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées** : La clairance du sildénafil est plus faible chez les sujets sains âgés (65 ans ou plus) que chez les volontaires sains plus jeunes (18 à 45 ans), aussi, par rapport à celles observées chez leurs cadets, les concentrations plasmatiques de sildénafil et de son métabolite actif — le N-desméthylsildénafil — sont plus élevées d'environ 90 % chez les aînés. Compte tenu de la variation de la liaison aux protéines plasmatiques en fonction de l'âge, l'augmentation de la concentration plasmatique de sildénafil libre correspondant à la hausse précitée est d'environ 40 %.
- **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 %). La pharmacocinétique du sildénafil n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child et Pugh).

Étant donné que la clairance du sildénafil est réduite chez les personnes âgées (65 ans ou plus) et chez les patients dont la fonction rénale ou hépatique est altérée, il est préférable d'instaurer le traitement par une dose de 25 mg. On peut ensuite faire passer celle-ci à 50 ou

à 100 mg selon l'efficacité et la tolérabilité du médicament (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **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 citrate de sildénafil après l'administration d'une seule dose (50 mg) par voie orale. Par contre, chez des volontaires présentant une atteinte rénale sévère (Clcr < 30 mL/min), la clairance du sildénafil s'est avérée 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 accusant une atteinte rénale sévère, comparativement aux sujets dont la fonction rénale était normale.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

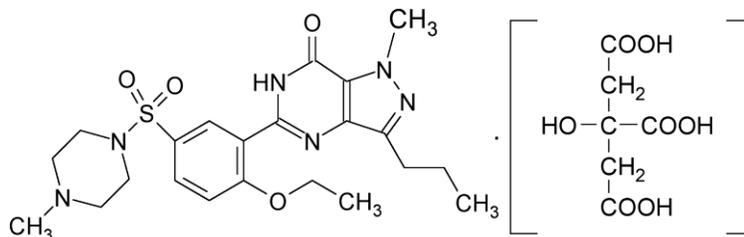
Dénomination commune : Citrate de sildénafil

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]sulfonyl]-4-méthylpipérazine (1:1)

Citrate de 1-[[3-(6,7-dihydro-1-méthyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-éthoxyphényl]sulfonyl]-4-méthylpipérazine (1:1)

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

Formule de structure :



Citrate de sildénafil

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

pka : 8.7*

Coefficient de partage : n-octanol/eau : 0.78*

Solubilité (23 °C) : eau : 3,5 mg/mL*

* Réf. : Analytical profiles of drug substances and excipients, vol. 27, p. 339-376.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Données démographiques et méthodologie

Les effets du citrate de sildénafil administré jusqu'à 6 mois durant aux doses de 25 mg, de 50 mg et de 100 mg ont été évalués dans 21 essais cliniques contrôlés par placebo menés en double insu auprès de patients répartis aléatoirement. Plus de 3000 sujets de 19 à 87 ans ont participé à ces essais, lesquels, depuis 5 ans en moyenne, souffraient de dysfonction érectile de causes diverses (organiques, psychologiques, mixtes).

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

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

14.2 Résultats d'étude

Le citrate de sildénafil a fait l'objet d'essais cliniques de méthodologies diverses. Dans les essais à dose fixe, 62 %, 74 % et 82 % des patients ont signalé une amélioration de leurs érections après avoir reçu respectivement 25 mg, 50 mg et 100 mg, alors que seulement 25 % des patients sous placebo ont fait de même (voir la **figure 1**).

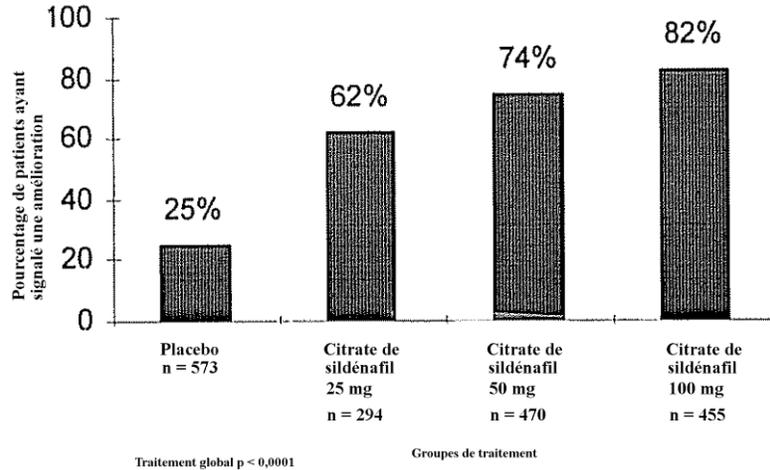


Figure 1 – Pourcentage des patients ayant signalé une amélioration de leurs érections

Les principaux paramètres d'efficacité mesurés au cours des essais cliniques étaient la capacité à obtenir et à maintenir une érection suffisante pour permettre des relations sexuelles, mesurée d'après les réponses des sujets au questionnaire IIEF (*International Index of Erectile Function*), conçu pour évaluer la fonction sexuelle. Les résultats des sujets ont été corroborés par ceux de leurs partenaires, les analyses ayant montré une nette amélioration de la capacité à obtenir et à maintenir une érection, amélioration associée au traitement.

Les patients devaient répondre aux questions de l'IIEF par une cote allant de 0 à 5, 0 correspondant à « je n'ai pas tenté d'avoir des rapports sexuels », 1 à « presque jamais ou jamais » et 5 à « presque tout le temps ou tout le temps ». Durant la validation du questionnaire, les cotes des principaux paramètres de l'efficacité parmi les hommes qui ne présentaient pas de dysfonction érectile étaient de 4,38 et de 4,34, respectivement. Au bout de 12 semaines, les patients sous citrate de sildénafil ont rapporté les cotes suivantes, lesquelles, par rapport aux valeurs initiales, constituent une variation statistiquement significative (voir la **figure 2**).

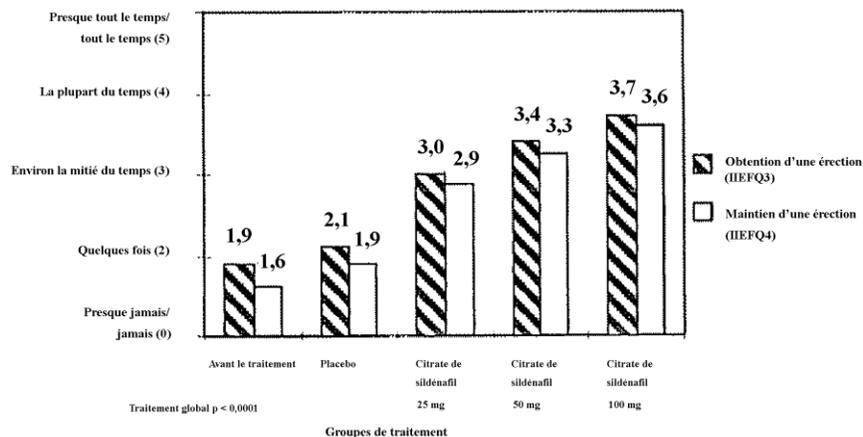


Figure 2 – Effet du citrate de sildénafil sur la capacité à obtenir et à maintenir une érection suffisante pour avoir des relations sexuelles

Quel que soit l'aspect de la fonction sexuelle envisagé (érection, orgasme, désir, satisfaction globale, satisfaction concernant la relation), les scores obtenus au questionnaire IIEF sont plus faibles dans le cas des hommes dont la dysfonction érectile n'est pas traitée que dans celui des hommes exempts de dysfonction érectile (**figure 3**, colonne 1). Chez ces hommes, le citrate de sildénafil ramène les scores concernant chacun de ces aspects (**figure 3**, colonne 2) à des valeurs qui se rapprochent de celles obtenues par des hommes appariés d'âge semblable, mais qui ne présentent pas de dysfonction érectile (**figure 3**, colonne 3).

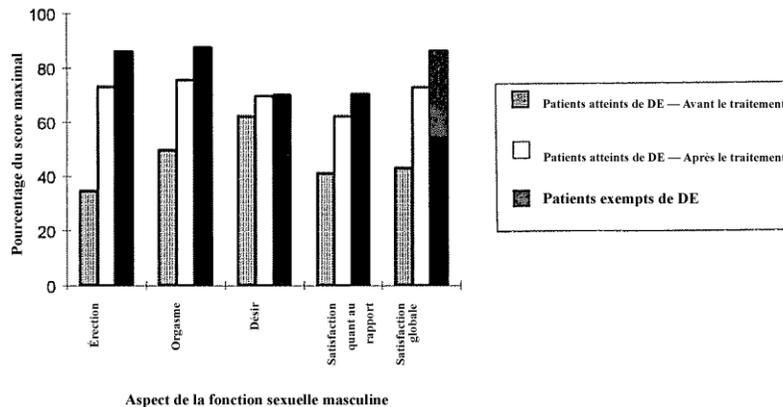


Figure 3 – Effet du citrate de sildénafil sur les aspects de la fonction sexuelle masculine

Le citrate de sildénafil augmente la capacité des couples à avoir des relations sexuelles. Ainsi, comparativement à 23 % dans le cas des patients sous placebo, ceux qui ont reçu des doses de 25 mg, de 50 mg ou de 100 mg de citrate de sildénafil ont pu avoir des rapports dans 64 %, 67 % et 72 % des cas, respectivement. Chez les patients qui ont répondu au moins une fois au traitement, les relations sexuelles ont réussi dans 81 % des cas.

L'efficacité du citrate de sildénafil s'est maintenue au fil du temps. Dans un essai ouvert de longue durée (12 mois), 88 % des patients (256/292) ont signalé une amélioration de leurs érections grâce au citrate de sildénafil. En outre, 87 % des patients ont poursuivi l'essai jusqu'à la fin, c'est-à-dire pendant un an. Lorsque ces patients ont été suivis pendant une année supplémentaire (temps d'exposition total : 24 mois), l'administration de sildénafil par voie orale s'est avérée un traitement efficace et bien toléré contre la dysfonction érectile d'origine organique, psychologique ou mixte.

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

Autres populations de patients

Dans l'ensemble des essais, le citrate de sildénafil a amélioré les érections chez 59 % des patients diabétiques et chez 43 % des patients ayant subi une prostatectomie radicale (contre respectivement 16 % et 15 % des patients de même type dans les groupes placebo). Cette évaluation repose sur un questionnaire d'évaluation globale.

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

À la suite de deux études à dose fixe et de deux études à doses variables, l'analyse des réponses à une question sur l'amélioration globale des érections fournies par un sous-groupe de patients présentant un trouble d'origine psychogène a révélé que 84 % de ceux qui avaient reçu du citrate de sildénafil avaient signalé une amélioration de leurs érections, comparativement à 26 % des patients sous placebo.

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

Administration en association avec d'autres médicaments

Antihypertenseurs

Une vaste étude multicentrique à double insu, contrôlée par placebo et menée avec des doses variables (jusqu'à 100 mg) de citrate de sildénafil après répartition aléatoire des sujets dans des groupes parallèles a été effectuée chez des hommes atteints de dysfonction érectile et d'hypertension artérielle (n = 568) prenant deux antihypertenseurs ou plus (diurétiques, bêtabloquants, inhibiteurs de l'ECA ou bloqueurs des canaux calciques pour la plupart). Cinquante-huit pour cent des patients prenaient deux antihypertenseurs et 42 % en prenaient trois ou plus, appartenant à des classes semblables. Le citrate de sildénafil a amélioré les érections chez 71 % des sujets, tandis qu'avec le placebo, cette proportion n'a atteint que 18 %. En ce qui a trait aux relations sexuelles, 62 % des tentatives ont été fructueuses chez les patients sous citrate de sildénafil, tandis que pareil succès n'a été obtenu que par 26 % des sujets dans le groupe sous placebo. La fréquence de tous les effets indésirables, y compris ceux pouvant être associés à de l'hypotension, a été comparable à celle observée chez d'autres types de patients. De plus, aucune augmentation de la fréquence d'effets indésirables n'a été observée dans le sous-groupe de patients prenant deux antihypertenseurs, non plus que dans celui qui en prenait trois ou plus. Rien n'indique que le traitement par le sildénafil présente plus de risques chez ce type de patients (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

14.3 Étude de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité avec permutation et à dose unique (1 x 100 mg) comparant TEVA-SILDENAFIL (Teva Canada Limitée) et VIAGRA (Pfizer Canada Inc.) a été menée chez des hommes à jeun et en bonne santé. Le tableau ci-après présente un résumé des données sur les 21 sujets qui ont terminé l'étude.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Sildénafil (1 × 100 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'essai ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	1188,00 1319,65 (39,78)	1172,00 1347,52 (44,91)	101,4	91,9 - 111,8
ASC _i (ng•h/mL)	1200,95 1333,44 (39,81)	1186,75 1362,42 (44,80)	101,2	91,9 - 111,4
C _{max} (ng/ mL)	393,65 427,81 (41,49)	381,99 439,22 (49,10)	103,1	87,5 - 121,4
T _{max} ³ (h)	0,83 (0,33 – 2,33)	0,67 (0,33 – 3,50)		
t _½ ⁴ (h)	4,04 (20,04)	3,99 (23,20)		

1. Comprimés TEVA-SILDENAFIL (sildénafil sous forme de citrate de sildénafil), 100 mg (Teva Canada Limitée).

2. Comprimés VIAGRA (sildénafil sous forme de citrate de sildénafil), 100 mg (Pfizer Canada inc.).

3. Exprimé sous forme de médiane (min.-max.) uniquement.

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

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

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 (90155 / 90156)					
Rats Sprague-Dawley; Souris CD1	Orale (gavage)	Rat : 300 500 1000 Souris : 500 1000	5/sexe	Jour 1	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

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
					macroscopique liée au traitement n'a été observée lors de l'autopsie. D'après ces résultats, la dose sans effet nocif observable (DSENO) est 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 (91045 / 91046)					
Rats Sprague-Dawley; Souris CD1	I.V.	<u>Rat : 10</u> <u>Souris : 20</u>	5/sexe	Jour 1	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 est 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) (94049)					
CD1	Orale (gavage)	10 50 100 200	10/sexe	3 mois	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

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
					<p>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. Chez les mâles traités par des doses de 50, de 100 ou de 200 mg/kg, on a observé une diminution du gain pondéral. Cependant, le lien avec le traitement est discutable vu l'absence de relation dose-effet et l'obtention non soutenue de données significatives sur le plan statistique. 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. Nous estimons toutefois que ces variations n'ont qu'une portée toxicologique négligeable.</p> <p>Compte tenu de la mortalité et de la dilatation gastro-intestinale provoquée dans cette étude par les doses les plus élevées, la DSENO s'établit à 10 mg/kg.</p>
Étude exploratoire de 3 mois sur la toxicité du produit administré par voie orale (gavage) (94101)					
CD1	Orale (gavage)	20 40 100	10/sexe	3 mois	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-

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
					<p>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 provoquée dans cette étude par les doses les plus élevées, la DSENO s'établit 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 (90080)					
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. Quant à la concentration de l'UK-95,340, elle 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 ayant été utilisés pour évaluer la concentration plasmatique du médicament, 1 rat sur 10 (150 mg/kg) et 2 rats sur 10</p>

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
					<p>(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</p>

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
					<p>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'établit à 150 mg/kg.</p>
Étude de 1 mois sur la toxicité du produit administré par voie orale (90143)					
Sprague-Dawley	Orale (gavage)	10 45 200	10/sexe	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.</p> <p>Quant à la concentration de l'UK-95,340, elle 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 larmoiements</p>

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
					<p>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 des follicules thyroïdiens a été notée chez les animaux des 2 sexes ayant reçu la dose élevée. De plus, une artérite</p>

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
					<p>mésentérique a été décelée chez 2 mâles ayant reçu la dose intermédiaire et chez 1 mâle traité par la dose élevée. On a cependant estimé que cette modification n'était pas liée au traitement. La DSENO observée dans cette étude s'établit à 45 mg/kg.</p>
Étude exploratoire de 28 jours sur la toxicité du produit administré par voie orale (94085)					
Sprague-Dawley	Orale (gavage)	0 60 120	10 mâles/ groupe	jours	<p>Un taux de mortalité particulièrement important et des effets toxiques graves imprévus constatés à la 3^e et à la 4^e 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 légère baisse du gain pondéral. Fait à noter, aucun animal n'est décédé pendant cette étude exploratoire, ce qui confirme les résultats d'études antérieures ayant utilisé des doses allant jusqu'à 200 mg/kg, et infirme ceux du laboratoire contractuel. On a par la suite montré que les décès observés durant l'étude de carcinogénèse (étude 911/002) étaient imputables non pas au sildénafil, mais plutôt à un composé cytotoxique provenant</p>

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
					d'une autre entreprise. L'étude de carcinogenèse confiée au laboratoire contractuel a donc été déclarée invalide.
Étude sur le lien entre l'induction des enzymes hépatiques et la clairance de la thyroxine (96010)					
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 citrate de sildénafil de 200 mg/kg 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 thyroïdienne, 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</p>

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
					<p>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 (91098)					
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 larmolements 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</p>

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
					<p>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. Une hypertrophie thyroïdienne a été observée chez les animaux des 2 sexes ayant reçu la dose élevée et chez les mâles ayant reçu la dose intermédiaire, mais cette modification histologique 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 s'établit, dans cette étude, à 60 mg/kg.</p>
Étude de 13 jours visant à déterminer les doses limites du produit administré par voie intraveineuse (90139)					
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

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
					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 (91044)					
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 (90081)					
Beagle	Orale (gavage)	10 30 100	1 mâle 2 femelles	10 jours	Augmentant avec la dose, la concentration plasmatique du sildénafil et de l'UK-103,320 était comparable chez les mâles et les femelles, cependant, chez les animaux ayant reçu la dose élevée, la concentration a augmenté moins que si elle avait été proportionnelle à la dose. 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

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
					<p>métabolique n'est pas saturable. Quant à la concentration de l'UK-95,340, elle était généralement inférieure au seuil de détection (30 ng/mL). Des cas de vomissement et de salivation 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. Chez une femelle soumise à la dose élevée, on a mis en évidence une artérite touchant un rameau coronarien, mais extérieure à la paroi artérielle. Toutefois, on estime qu'il s'agit là d'une manifestation fortuite vu ses caractéristiques morphologiques et la fréquence de ce problème chez les beagles de notre laboratoire. Lors de la présente étude, la DSENO a été de 100 mg/kg.</p>
Étude de 1 mois sur la toxicité du produit administré par voie orale (90125)					

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
Beagle	Orale (gavage)	5 20 80	3/sexe	1 mois	<p>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 cependant 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.</p>

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude de 6 mois sur la toxicité du produit administré par voie orale (91099)					
Beagle	Orale (gavage)	3 15 50	4/sexe	6 mois	<p>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</p>

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
					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.
Étude de 12 mois sur la toxicité du produit administré par voie orale (95039)					
Beagle	Orale (gavage)	3 10 50	4/sexe	12 mois	Les chiens ont été exposés à une concentration de sildénafil et de son métabolite <i>N</i> -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'arthrite 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

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
					<p>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.</p> <p>Les doses élevées administrées dans cette étude ayant été associées à une artérite juvénile idiopathique, la DSENO a été établie à 10 mg/kg.</p>
Étude de 14 jours visant à déterminer les doses limites du produit administré par voie intraveineuse (90142)					
Beagle	I.V.	2,5 5 10	2 mâles/ 1 femelle	14 jours	<p>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</p>

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
					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 (91041)					
Beagle	I.V.	0 0,5 2 4	3/sexe	1 mois	Le traitement n'a provoqué aucun effet indésirable. La DSENO s'est donc établie à 4 mg/kg.

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 sildénafil libre et le citrate de sildénafil (91058)					
Beagle	Orale	300	1 mâle 1 femelle	s.o.	L'objectif de cette étude était d'évaluer la bioéquivalence entre le sildénafil libre (sous forme de suspension) et le citrate (sous forme de capsules) administré par voie orale chez le chien. Le sildénafil 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.

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
					<p>Le premier jour, on a administré le sildénafil 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 sildénafil 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. La concentration plasmatique d'UK-92,480 et de deux métabolites (UK-95,340 et UK-103,320) a également été mesurée.</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</p>

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
					<p>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 sildénafil 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 sildénafil libre chez le chien.</p>

Pouvoir carcinogène et pouvoir mutagène

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

Le sildénafil a fait l'objet d'une batterie complète d'épreuves destinées à déterminer le potentiel génotoxique du produit. Le sildénafil 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*.

Comparable à l'ASC₀₋₂₄ mesurée chez les espèces ayant fait l'objet d'études précliniques, l'ASC clinique du sildénafil libre utilisée pour calculer les expositions multiples correspondait à 19 ng•h/mL × 3, attendu que le sildénafil s'administre trois fois par jour en clinique.

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animau x par dose	Durée	Observations
Étude de pharmacocinétique chez le rat (94067)					
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 (95007)					
CD1	Orale (gavage)	3 10 30	55/sexe	<u>3 et 10 mg :</u> mâles 649 jours femelles 558 jours <u>30 mg :</u> mâles 453 jours Femelles 404 jours	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. 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

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
					<p>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 intérimaires et finaux.</p> <p>En conclusion, les doses de 10 et de 30 mg/kg ont donné lieu à des signes de toxicité, à un accroissement de la mortalité lié à la dose surtout. 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'animau x par dose	Durée	Observations
Étude de 24 mois sur la toxicité et le pouvoir carcinogène du produit administré par voie orale chez le rat (94092)					
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 l'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'humain.</p>

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animau x par dose	Durée	Observations
					En conclusion, la dose de 60 mg/kg a été associée à une baisse du poids corporel significative sur le plan toxicologique et à une augmentation des altérations prolifératives affectant les follicules thyroïdiens 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.

Études sur le pouvoir mutagène (90817-01/02)			
Nature de l'étude	Cellules	Dose	Observations
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

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

Aucun signe de tératogénèse, 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'organogénèse. Ces doses sont respectivement 32 et 68 fois supérieures à la dose recommandée en mg/m² chez un humain de 50 kg. Dans l'étude portant sur le développement périnatal et postnatal du rat, la DSENO était de 30 mg/kg/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 de sildénafil libre chez l'humain.

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude sur la toxicité maternelle du produit administré par voie orale à des rats (92020)					
Sprague-Dawley	Orale (gavage)	10 50 200	7 femelles	Du 6 ^e au 17 ^e jour de la gestation	<p>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, s'est révélé comparable à celui des fœtus témoins.</p> <p>Dans la présente étude, la DSENO chez la mère et le fœtus s'est élevée à 50 mg/kg, la dose de 200 mg/kg ayant donné lieu à des variations du chimisme plasmatique et du poids des fœtus mâles.</p>

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude sur l'effet du traitement par voie orale sur la fécondité et le développement embryonnaire avant l'implantation chez le rat (94081)					
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 fécondité des animaux de l'un ou l'autre 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 s'est établie à 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 (95068/95095)					
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 du développement. Aucune anomalie n'a été observée en ce qui a trait à la fonction reproductrice des générations F ₁ et F ₂ .

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
					Compte tenu de la toxicité maternelle minime et des effets sur le développement constatés au cours des 2 premières semaines de vie des ratons, la DSENO chez les femelles de la génération F ₀ et les petits de la portée F ₁ s'est établie à 30 mg/kg. Chez les animaux F ₂ , la DSENO se chiffre 60 mg/kg.
Étude sur l'effet du traitement par voie orale sur le développement embryonnaire et fœtal chez le rat (95058/95059)					
Sprague-Dawley	Orale (gavage)	10 50 200	20 femelles	Du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation	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 dose-dépendante du nombre de réticulocytes a été observée, mais elle n'est devenue statistiquement

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
					<p>significative que chez les animaux ayant reçu la dose élevée. La seule variation du chimisme plasmatique observée a été une diminution dose-dépendante 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>

Études chez le lapin

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
Étude sur la toxicité maternelle du traitement par voie orale (95003/95004)					
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 minime 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 (95043/95044)					
Lapin blanc de Nouvelle-Zélande	Orale (gavage)	10 50 200	20 femelles	Du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation	<p>Du sildénafil et de l'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</p>

					<p>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 DSENO s'est établie à 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.	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
	– Sous-cutanée (avec adjuvant complet de Freund)	2 mg/mL 10 mg/mL			

Espèce	Voie	Dose (mg/kg/j)	N ^{bre} d'animaux par dose	Durée	Observations
					<p>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 contre l'antisérum provenant de cochon d'Inde ayant été immunisés par voie orale ou sous-cutanée avec du sildénafil.</p>
Étude sur l'irritation intra-artérielle chez le lapin (91073)					
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.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. VIAGRA^{MD}, comprimés à 25 mg, 50 mg et 100 mg, n° de contrôle de la présentation : 274068, Monographie, BGP Pharma ULC. Date de révision : 27 décembre 2023.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTEVA-SILDENAFIL

Comprimés de sildénafil

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-SILDENAFIL**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-SILDENAFIL**.

À quoi TEVA-SILDENAFIL sert-il?

TEVA-SILDENAFIL est utilisé dans le traitement de la dysfonction érectile chez les hommes adultes. La dysfonction érectile est l'incapacité d'avoir ou de maintenir une érection suffisante pour permettre des relations sexuelles.

Une stimulation sexuelle est nécessaire pour que TEVA-SILDENAFIL agisse. TEVA-SILDENAFIL à lui seul n'augmente pas le désir sexuel.

Comment TEVA-SILDENAFIL agit-il?

TEVA-SILDENAFIL agit en aidant à relaxer les vaisseaux sanguins du pénis après une excitation sexuelle. Cela permet à une plus grande quantité de sang d'y entrer. TEVA-SILDENAFIL améliore donc la fonction érectile.

Quels sont les ingrédients de TEVA-SILDENAFIL?

Ingrédient médicinal : sildénafil (sous forme de citrate de sildénafil)

Ingrédients non médicinaux :

AD&C bleu n° 2/carmin d'indigo sur substrat d'aluminium, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, phosphate de calcium dibasique, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et talc.

TEVA-SILDENAFIL est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 25 mg, 50 mg ou 100 mg de sildénafil (sous forme de citrate de sildénafil).

Vous ne devez pas prendre TEVA-SILDENAFIL si :

- Vous prenez des médicaments contenant des dérivés nitrés sous quelque forme que ce soit (orale, sublinguale [à laisser fondre sous la langue], timbre transdermique ou produit pour inhalation [vaporisateur]).

- Ne prenez jamais de dérivés nitrés après avoir pris TEVA-SILDENAFIL, même si vous ressentez des douleurs thoraciques. Votre tension artérielle risque de chuter dangereusement. Le cas échéant, vous pourriez vous sentir étourdi, vous évanouir ou même être victime d'une crise cardiaque ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC).
- Si vous vous demandez si certains de vos médicaments contiennent des dérivés nitrés, ou si vous ne comprenez pas en quoi consistent les dérivés nitrés, veuillez consulter votre professionnel de la santé.
- Vous avez déjà subi une perte de vision dans un œil ou les deux yeux en raison d'une affection appelée « neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique » (NOIANA).
 - Vous ne devez pas prendre TEVA-SILDENAFIL si vous avez déjà eu une réaction allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients non médicinaux qu'il contient.
 - Vous n'êtes pas censé être sexuellement actif en raison de votre état de santé général.
 - Vous prenez des médicaments pour l'hypertension artérielle pulmonaire (activateurs de guanylate cyclase), comme le riociguat.

Avant de prendre TEVA-SILDENAFIL, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous présentez des troubles du cœur (comme des battements irréguliers, une insuffisance cardiaque, une maladie du cœur, un infarctus du myocarde, une angine de poitrine, des douleurs thoraciques).
 - Si c'est le cas, demandez à votre professionnel de la santé si vous avez le cœur assez solide pour avoir des rapports sexuels. Si vous éprouvez une douleur thoracique ou êtes pris d'étourdissements ou de nausées pendant vos rapports sexuels, arrêtez-vous et communiquez avec votre médecin. Ne prenez **pas** de dérivés nitrés, mais vous devez obtenir immédiatement des soins médicaux;
- vous avez 65 ans ou plus;
- vous avez déjà fait un AVC;
- votre tension artérielle est basse (hypotension) ou vous souffrez d'hypertension non maîtrisée;
- vous avez des troubles au foie ou aux reins;
- vous êtes atteint d'anémie drépanocytaire (anomalie des globules rouges), de myélome multiple (cancer de la moelle osseuse) ou de leucémie (cancer des globules blancs);
- vous avez une déformation du pénis ou d'autres problèmes de pénis;
- vous avez déjà eu une érection qui a duré plus de 4 heures;
- vous souffrez d'un ulcère gastrique ou de tout autre problème de saignement;
- vous avez maladie oculaire appelée « rétinopathie pigmentaire ».

Autres mises en garde pertinentes

Problèmes oculaires : TEVA-SILDENAFIL peut causer une diminution ou une perte soudaine de la vision. Si cela se produit, arrêtez de prendre TEVA-SILDENAFIL et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Problèmes auditifs : TEVA-SILDENAFIL peut causer une diminution ou une perte soudaine de l'audition, des étourdissements ou des acouphènes. Si vous subissez de tels symptômes, cessez de prendre TEVA-SILDENAFIL et communiquez avec votre professionnel de la santé.

Conduite et utilisation de machines : Attendez de voir comment vous réagissez à TEVA-SILDENAFIL avant d'effectuer des tâches qui pourraient exiger une attention particulière. TEVA-SILDENAFIL peut entraîner des étourdissements ou des troubles visuels (sensibilité aux couleurs et à la lumière, vision trouble, douleur oculaire, rougeur oculaire).

Santé sexuelle :

- TEVA-SILDENAFIL n'offre aucune protection contre les maladies transmissibles sexuellement (MTS), y compris l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous avez une érection qui dure plus de 4 heures.
- La consommation d'alcool peut faire temporairement obstacle à l'obtention d'une érection.

Femmes et enfants : TEVA-SILDENAFIL ne doit pas être utilisé chez les femmes et les enfants de moins de 18 ans.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Les interactions médicamenteuses graves avec TEVA-SILDENAFIL comprennent :

- les médicaments contenant des dérivés nitrés, utilisés dans le traitement des douleurs thoraciques provoquées par une maladie du cœur;
- les activateurs de guanylate cyclase, utilisés dans le traitement de l'hypertension pulmonaire, comme le riociguat.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-SILDENAFIL :

- les médicaments prescrits pour les troubles de la prostate ou l'hypertension (alphabloquants), comme la doxazosine;

- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (c'est-à-dire causées par un champignon), comme le kétoconazole et l'itraconazole;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, comme l'érythromycine et la rifampicine;
- les médicaments utilisés pour traiter le VIH, comme le ritonavir et le saquinavir;
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire, c'est-à-dire une tension élevée dans les vaisseaux sanguins situés entre le cœur et les poumons, comme le bosentan et d'autres médicaments contenant du sildénafil;
- la cimétidine, un médicament utilisé pour traiter les problèmes d'estomac ou de digestion;
- les autres médicaments utilisés pour traiter la dysfonction érectile;
- le jus de pamplemousse, qui peut faire augmenter la concentration de TEVA-SILDENAFIL dans votre sang;
- les repas à teneur élevée en matières grasses, qui peuvent retarder l'effet de TEVA-SILDENAFIL.

Utilisation du médicament

- Prenez toujours TEVA-SILDENAFIL comme indiqué par votre professionnel de la santé. En cas de doute, parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Prenez TEVA-SILDENAFIL environ 30 à 60 minutes avant les relations sexuelles. Au besoin, vous pouvez prendre TEVA-SILDENAFIL entre 30 minutes et 4 heures avant les relations sexuelles.
 - Le délai d'action du produit varie légèrement d'un patient à l'autre. Une stimulation sexuelle est nécessaire pour que TEVA-SILDENAFIL agisse.
- Prenez TEVA-SILDENAFIL avec ou sans nourriture. Cependant, TEVA-SILDENAFIL peut agir moins rapidement si vous l'avez pris avec un repas à forte teneur en matières grasses.
- Avalez le comprimé avec de l'eau, sans le croquer.

Dose recommandée :

Comprimés : Votre professionnel de la santé peut déterminer la dose qui vous convient le mieux.

La dose maximale est de 100 mg par jour. Vous ne devez pas prendre plus d'une dose de TEVA-SILDENAFIL par jour.

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

Surdosage :

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-SILDENAFIL, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Effets secondaires possibles de TEVA-SILDENAFIL

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-SILDENAFIL. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets indésirables possibles :

- Maux de tête, rougeur du visage;
- nausées, vomissements, indigestions, douleur abdominale, diarrhée;
- étourdissements;
- sécheresse ou congestion nasales, ou enflure du nez;
- serrement de la gorge, sécheresse de la bouche, diminution de la sensibilité de la bouche;
- douleurs dans les bras ou les jambes, myalgie (douleur musculaire), douleurs lombaires;
- somnolence;
- symptômes du rhume ou de la grippe;
- prolongation des érections.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENTS			
Problèmes auditifs : diminution ou perte soudaine de l'audition, acouphènes		√	
Problèmes oculaires : altération de la perception des couleurs, vision brouillée, perte de vision dans un œil, sensibilité accrue des yeux à la lumière, douleur ou rougeur oculaire, enflure et démangeaisons des paupières, diminution de la netteté de la vision, irritation oculaire, obstruction des veines oculaires, augmentation de la pression oculaire			√
RARE			
Réactions cutanées graves : rougeur, vésicules ou desquamation de la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, des yeux,			√

de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleurs corporelles ou adénopathie			
TRÈS RARE			
Priapisme : érection durant plus de 4 heures			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
Arythmie/tachycardie, palpitations : battements cardiaques rapides ou irréguliers, accélération de la fréquence cardiaque			√
Douleurs thoraciques			√
Toux		√	
Fièvre		√	
Hypotension (basse pression) : étourdissements, évanouissements, vertiges, vision brouillée, nausées, vomissements, fatigue (peut survenir lorsque vous passez de la position allongée ou assise à la position debout)	√		
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : douleur ou pression au niveau de la poitrine, essoufflement, douleurs à la mâchoire, au bras gauche, entre les omoplates ou en haut de l'abdomen, étourdissements, fatigue, sensation de tête légère, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation de défaillance et arythmie			√
Saignement de nez		√	
Hémorragie pulmonaire (saignement abondant dans les poumons) : écoulement de sang du nez et des voies respiratoires, accompagné d'une difficulté à respirer s'aggravant rapidement, d'une coloration bleue de la peau et, dans les cas sévères, de choc			√
Convulsions : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience			√
Essoufflement		√	

Accident vasculaire cérébral (saignement dans le cerveau) : saignement dans le cerveau, altération de la vue, difficulté à parler, faiblesse d'un côté du corps, étourdissements, troubles de la coordination ou de l'équilibre			√
Amnésie globale transitoire (perte de mémoire temporaire)		√	
Accident ischémique transitoire : perte temporaire de la vue, difficulté à parler, faiblesse d'un côté du corps, engourdissement ou picotements (touchant habituellement un seul côté du corps), étourdissements, troubles de la coordination ou de l'équilibre			√

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

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.

Conservation

- Conservez le produit dans son emballage, entre 15 °C et 30 °C. Ne le mettez pas au congélateur.
- Ne prenez pas les comprimés TEVA-SILDENAFIL après la date de péremption inscrite sur l'emballage.
- Conservez les comprimés TEVA-SILDENAFIL hors de la vue et de la portée des enfants.

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

- 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 les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 4 septembre 2024