

SILDENAFIL - comprimé de sildénafil, pelliculé

POINTS IMPORTANTS DES INFORMATIONS DE PRESCRIPTION

Ces informations ne contiennent pas toutes les informations nécessaires pour utiliser SILDENAFIL TABLETS de manière sûre et efficace. Consultez les informations posologiques complètes pour SILDENAFIL TABLETS.

Comprimés de SILDENAFIL, à usage oral.
Approbation initiale aux États-Unis : 1998

CHANGEMENTS MAJEURS RÉCENTS

Indications et utilisation (1) 08/2024
Posologie et mode d'administration (2.1, 2.2, 2.3) 08/2024

INDICATIONS ET MODE D'EMPLOI

Adultes

Le sildénafil est un inhibiteur de la phosphodiésterase-5 (PDE-5) indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (Groupe I de l'Organisation mondiale de la santé [OMS]) chez les adultes pour améliorer la capacité d'exercice et retarder l'aggravation clinique. (1)

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

- Adultes : 50 mg trois fois par jour. (2.1)

FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS

- Comprimés : 25 mg / 50 mg / 75 mg / 100 mg / 150 mg / 200 mg (3)

CONTRE-INDICATIONS

- Utiliser avec des nitrates organiques ou du riociguat. (4)
- Antécédents de réaction d'hypersensibilité au sildénafil ou à l'un des composants du comprimé, de l'injection ou de la suspension buvable. (4)

AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

- Les effets de vasodilatation peuvent être plus fréquents chez les patients souffrant d'hypotension ou sous traitement antihypertenseur. (5.1)
- L'utilisation dans le cas d'une maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP) peut provoquer un œdème pulmonaire et n'est pas recommandée. (5.2)
- Déficience auditive ou visuelle : Consultez un médecin en cas de diminution ou de perte soudaine de la vision ou de l'audition. (5.4, 5.5)
- Hypertension pulmonaire (HP) secondaire à la drépanocytose : le sildénafil peut provoquer de graves crises vaso-occlusives. (5.8)

EFFETS INDÉSIRABLES

Adultes : Maux de tête, dyspepsie, bouffées vasomotrices, douleurs dans les membres, myalgies, douleurs dorsales et diarrhée. (6.1, 6.2)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- Utilisation avec des inhibiteurs puissants du CYP3A : non recommandé. (7, 12.3)
- Inhibiteurs concomitants de la PDE-5 : éviter l'utilisation avec le Viagra et d'autres inhibiteurs de la PDE-5. (5.6)

Voir 17 pour les INFORMATIONS DE CONSEIL AUX PATIENTS et l'étiquetage des patients approuvé par la FDA.

Révisé : 08/2024

INFORMATIONS DE PRESCRIPTION COMPLÈTES : CONTENU* 1

INDICATIONS ET UTILISATION

2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

2.1 Posologie recommandée chez l'adulte

3 FORMES POSOLOGIQUES ET

CONCENTRATIONS 4 CONTRE-INDICATIONS

5 AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

5.1 Hypotension

5.2 Aggravation de la maladie occlusive vasculaire pulmonaire

5.3 Épistaxis

5.4 Perte de vision

5.5 Perte auditive

5.6 Association avec d'autres inhibiteurs de la PDE-5

5.7 Priapisme

5.8 Crise vaso-occlusive chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire secondaire à une drépanocytose

6 EFFETS INDÉSIRABLES

6.1 Expérience en matière d'essais cliniques

6.2 Expérience post-commercialisation

7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8 UTILISATION DANS DES POPULATIONS SPÉCIFIQUES

8.1 Grossesse

8.2 Allaitement

8.4 Utilisation pédiatrique

8.5 Utilisation gériatrique

8.6 Patients atteints d'insuffisance hépatique

8.7 Patients souffrant d'insuffisance rénale

10 SURDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

12.1 Mécanisme d'action

12.2 Pharmacodynamie

12.3 Pharmacocinétique

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

13.1 Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité

14 ÉTUDES CLINIQUES

16 FOURNITURE/STOCKAGE ET MANIPULATION 17

INFORMATIONS DE CONSEIL AUX PATIENTS

* Les sections ou sous-sections omises dans les informations de prescription complètes ne sont pas répertoriées.

INFORMATIONS COMPLÈTES SUR LA PRESCRIPTION

1 INDICATIONS ET MODE D'EMPLOI

Adultes

Les comprimés de sildénafil sont indiqués pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (Groupe I de l'Organisation mondiale de la santé [OMS]) chez les adultes pour améliorer la capacité d'exercice et retarder l'aggravation clinique. **[[voir Études cliniques (14)]].**

Les informations sur l'utilisation pédiatrique sont approuvées pour les comprimés REVATIO (sildénafil) de Viatri Specialty LLC. Cependant, en raison des droits d'exclusivité de commercialisation de Viatri Specialty LLC, ce médicament n'est pas étiqueté avec ces informations.

2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

2.1 Posologie recommandée chez l'adulte

Posologie orale

La dose recommandée de comprimés de sildénafil est de 50 mg trois fois par jour. **[[voir Études cliniques (14)]].**

Posologie intraveineuse

La dose recommandée est de 50 mg administrée en bolus intraveineux trois fois par jour. La dose de sildénafil injectable n'a pas besoin d'être ajustée en fonction du poids corporel.

Une dose de 25 mg d'injection de sildénafil devrait produire un effet pharmacologique du sildénafil et de son métabolite N-desméthylé équivalent à celui d'une dose orale de 50 mg.

Les informations sur l'utilisation pédiatrique sont approuvées pour les comprimés REVATIO (sildénafil) de Viatri Specialty LLC. Cependant, en raison des droits d'exclusivité de commercialisation de Viatri Specialty LLC, ce médicament n'est pas étiqueté avec ces informations.

3 FORMES ET CONCENTRATIONS POSOLOGIQUES

Comprimés de sildénafil USP

Les comprimés de sildénafil USP sont des comprimés pelliculés blancs, de forme ronde, biconvexes, gravés « T » sur une face et « 27 » sur l'autre face, contenant du citrate de sildénafil équivalent à 50 mg de sildénafil.

4 CONTRE-INDICATIONS

Les comprimés de sildénafil sont contre-indiqués chez les patients présentant :

- Utilisation concomitante de nitrates organiques sous quelque forme que ce soit, de manière régulière ou intermittente, en raison du risque accru d'hypotension **[[voir Avertissements et précautions (5.1)]].**
- Utilisation concomitante de riociguat, un stimulateur de la guanylate cyclase. Phosphodiesterase-5

Les inhibiteurs de la PDE-5, y compris le sildénafile, peuvent potentialiser les effets hypotenseurs du riociguat.

- Hypersensibilité connue au sildénafile ou à l'un des composants du comprimé, de l'injection ou de la suspension buvable. Des cas d'hypersensibilité, notamment une réaction anaphylactique, un choc anaphylactique et une réaction anaphylactoïde, ont été rapportés en association avec l'utilisation du sildénafile.

5 AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS

5.1 Hypotension

Le sildénafile possède des propriétés vasodilatatrices, entraînant une diminution légère et transitoire de la pression artérielle. Avant de prescrire du sildénafile, il faut soigneusement évaluer si les patients présentant certaines pathologies sous-jacentes pourraient être affectés par de tels effets vasodilatateurs (par exemple, les patients sous traitement antihypertenseur ou présentant une hypotension au repos [pression artérielle inférieure à 90/50], une déplétion hydrique, une obstruction sévère de l'écoulement ventriculaire gauche ou un dysfonctionnement autonome). Surveiller la tension artérielle lors de l'administration concomitante de médicaments hypotenseurs et de sildénafile.

5.2 Aggravation de la maladie occlusive vasculaire pulmonaire

Les vasodilatateurs pulmonaires peuvent aggraver considérablement l'état cardiovasculaire des patients atteints de maladie veino-occlusive pulmonaire (MVO). En l'absence de données cliniques sur l'administration de sildénafile aux patients atteints de maladie veino-occlusive, l'administration de sildénafile à ces patients n'est pas recommandée. En cas d'apparition de signes d'œdème pulmonaire lors de l'administration de sildénafile, il convient d'envisager la possibilité d'une MVO associée.

5.3 Épistaxis

L'incidence d'épistaxis était de 13 % chez les patients prenant du sildénafile pour une HTAP secondaire à une MTC. Cet effet n'a pas été observé chez les patients atteints d'HTAP idiopathique (sildénafile 3 %, placebo 2 %). L'incidence d'épistaxis était également plus élevée chez les patients traités par sildénafile avec un antagoniste oral concomitant de la vitamine K (9 % contre 2 % chez ceux non traités par un antagoniste concomitant de la vitamine K).

La sécurité du sildénafile est inconnue chez les patients souffrant de troubles de la coagulation ou d'ulcère gastroduodénal actif.

5.4 Perte de vision

Une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), une cause de diminution de la vision, y compris une perte permanente de la vision, a été signalée après la commercialisation en association temporelle avec l'utilisation d'inhibiteurs de la PDE-5, dont le sildénafile, dans le traitement de la dysfonction érectile. La plupart des patients présentaient des facteurs de risque anatomiques ou vasculaires sous-jacents de développement de la NOIAN, notamment un faible rapport cupule/disque (« disque encombré »).

Conseillez aux patients de consulter immédiatement un médecin en cas de perte soudaine de la vision d'un ou des deux yeux pendant la prise de sildénafile.

Il n'existe pas de données cliniques contrôlées sur la sécurité ou l'efficacité du sildénafil chez les patients atteints de rétinite pigmentaire, dont une minorité présente des troubles génétiques des phosphodiésterases rétiennes. Par conséquent, l'utilisation du sildénafil chez les patients atteints de rétinite pigmentaire n'est pas recommandée.

5.5 Perte auditive

Des cas de diminution ou de perte soudaine de l'audition, pouvant s'accompagner d'acouphènes et d'étourdissements, ont été signalés en association temporelle avec l'utilisation d'inhibiteurs de la PDE-5, dont le sildénafil. Dans certains cas, des conditions médicales et d'autres facteurs ont été signalés comme ayant pu jouer un rôle. Dans de nombreux cas, les informations de suivi médical étaient limitées. Il n'est pas possible de déterminer si ces événements signalés sont directement liés à l'utilisation du sildénafil, aux facteurs de risque sous-jacents de perte auditive du patient, à une combinaison de ces facteurs ou à d'autres facteurs.

Conseillez aux patients de consulter rapidement un médecin en cas de diminution ou de perte soudaine de l'audition lors de la prise d'inhibiteurs de la PDE-5, y compris le sildénafil.

5.6 Association avec d'autres inhibiteurs de la PDE-5

Le sildénafil est également commercialisé sous le nom de VIAGRA. La sécurité et l'efficacité des associations de sildénafil avec VIAGRA ou d'autres inhibiteurs de la PDE-5 n'ont pas été étudiées. Informez les patients prenant du sildénafil de ne pas prendre VIAGRA ou d'autres inhibiteurs de la PDE-5.

5.7 Priapisme

Utiliser le sildénafil avec prudence chez les patients présentant une déformation anatomique du pénis (par exemple, angulation, fibrose caverneuse ou maladie de La Peyronie) ou chez les patients présentant des pathologies pouvant les prédisposer au priapisme (par exemple, drépanocytose, myélome multiple ou leucémie). En cas d'érection qui persiste plus de 4 heures, le patient doit consulter immédiatement un médecin. Si le priapisme (érection douloureuse d'une durée supérieure à 6 heures) n'est pas traité immédiatement, des lésions des tissus péniens et une perte permanente de puissance peuvent en résulter.

5.8 Crise vaso-occlusive chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire secondaire à une drépanocytose

Dans une petite étude interrompue prématurément chez des patients atteints d'hypertension pulmonaire (HP) secondaire à une drépanocytose, les crises vaso-occlusives nécessitant une hospitalisation ont été plus fréquemment rapportées par les patients ayant reçu du sildénafil que par ceux randomisés sous placebo. L'efficacité et la sécurité du sildénafil dans le traitement de l'HP secondaire à la drépanocytose n'ont pas été établies.

6 EFFETS INDÉSIRABLES

Les événements indésirables graves suivants sont décrits ailleurs dans l'étiquetage :

- Hypotension[[voir Avertissements et précautions (5.1)]]
- Perte de vision[[voir Avertissements et précautions (5.4)]]
- Perte auditive[[voir Avertissements et précautions (5.5)]]
- Priapisme[[voir Avertissements et précautions (5.7)]]
- Crise vaso-occlusive chez les patients atteints d'hypertension pulmonaire secondaire à une drépanocytose

6.1 Expérience en matière d'essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très variables, les taux d'effets indésirables observés lors des essais cliniques d'un médicament ne peuvent pas être directement comparés aux taux observés lors des essais cliniques d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique.

Dans une étude clinique contrôlée par placebo de 12 semaines et une étude d'extension ouverte (SUPER-1) menée auprès de 277 adultes atteints d'HTAP traités au sildénafil (groupe I de l'OMS)[[voir Études cliniques (14)]] Les effets indésirables signalés par au moins 10 % des patients traités par sildénafil dans tous les groupes de dosage et qui étaient plus fréquents chez les patients traités par sildénafil que chez les patients sous placebo sont présentés dans le tableau 1. Les effets indésirables étaient généralement transitoires et de nature légère à modérée. La fréquence globale d'arrêt du traitement chez les patients traités par sildénafil était de 3 % (50 mg et 40 mg trois fois par jour) et de 8 % (80 mg trois fois par jour). La fréquence globale d'arrêt du traitement pour le placebo était de 3 %.

Tableau 1. Effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités par sildénafil 50 mg, 40 mg, 80 mg et placebo trois fois par jour dans SUPER-1 (Plus fréquent chez les patients traités au sildénafil que chez les patients traités par placebo)

	Sildénafil 50 mg (n = 69)	Sildénafil 40 mg (n = 67)	Sildénafil 80 mg (n = 71)	Placebo (n = 70)
Mal de tête	46%	42%	49%	39%
Rinçage	10%	9%	16%	4%
Douleur dans un membre	7%	15%	9%	6%
Myalgie	7%	6%	14%	4%
Mal de dos	13%	13%	9%	11%
Dyspepsie	13%	8%	13%	7%
Diarrhée	9%	12%	10%	6%

Dans une étude de titration à dose fixe contrôlée par placebo (PACES-1) de sildénafil (commençant par la dose recommandée de 50 mg et augmentée à 40 mg puis 80 mg trois fois par jour) en complément de l'époprosténol intraveineux chez les patients atteints d'HTAP, aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié, à l'exception de l'œdème, qui est survenu chez 25 % des sujets du groupe combiné sildénafil + époprosténol contre 13 % des sujets du groupe époprosténol[[voir Études cliniques (14)]].

Les informations sur l'utilisation pédiatrique sont approuvées pour les comprimés REVATIO (sildénafil) de Viatrix Specialty LLC. Cependant, en raison des droits d'exclusivité de commercialisation de Viatrix Specialty LLC, ce médicament n'est pas étiqueté avec ces informations.

Injection de sildénafil

Les effets indésirables observés avec l'injection de sildénafil étaient similaires à ceux observés avec les comprimés oraux.

6.2 Expérience post-commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation post-approbation de

sildénafile (commercialisé pour le traitement de l'HTAP et de la dysfonction érectile). Étant donné que ces réactions sont signalées volontairement par une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

Événements cardiovasculaires

Dans l'expérience post-commercialisation du sildénafile aux doses indiquées pour le traitement de la dysfonction érectile, des événements cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires graves, notamment infarctus du myocarde, mort cardiaque subite, arythmie ventriculaire, hémorragie cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire, hypertension, hémorragie pulmonaire et hémorragies sous-arachnoïdiennes et intracérébrales, ont été signalés en association temporelle avec l'utilisation du médicament. La plupart de ces patients, mais pas tous, présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants. Bon nombre de ces événements se sont produits pendant ou peu de temps après l'activité sexuelle, et quelques-uns se sont produits peu de temps après l'utilisation du sildénafile sans activité sexuelle. D'autres se sont produits quelques heures ou quelques jours après l'utilisation concomitante d'une activité sexuelle. Il n'est pas possible de déterminer si ces événements sont directement liés au sildénafile, à l'activité sexuelle, à la maladie cardiovasculaire sous-jacente du patient ou à une combinaison de ces facteurs ou d'autres facteurs.

Système nerveux

Crise, récurrence de crise

Ophthalmologique

NAION[[voir Mises en garde et précautions (5.4), Informations destinées aux patients (17)].

7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Nitrates

L'utilisation concomitante de sildénafile avec des nitrates sous quelque forme que ce soit est contre-indiquée[[voir **Contre-indications (4)**].

Inhibiteurs puissants du CYP3A

L'utilisation concomitante de sildénafile avec des inhibiteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée. [[voir **Pharmacologie clinique (12.3)**].

Inducteurs modérés à puissants du CYP3A

L'utilisation concomitante de sildénafile avec des inducteurs modérés à puissants du CYP3A (tels que le bosentan) diminue l'exposition au sildénafile. Une augmentation de la dose de sildénafile peut être nécessaire lors de l'initiation d'un traitement par des inducteurs modérés à puissants du CYP3A. Réduisez l'exposition au sildénafile.

dose de sildénafile à 50 mg trois fois par jour lors de l'arrêt du traitement par des inducteurs modérés à forts du CYP3A4 **[[voir Pharmacologie clinique (12.3) et Études cliniques (14)].**

8 UTILISATION DANS DES POPULATIONS SPÉCIFIQUES

8.1 Grossesse

Résumé des risques

Les données limitées publiées issues d'essais contrôlés randomisés, d'essais cas-témoins et de séries de cas ne font pas état d'une association claire entre le sildénafile et les malformations congénitales majeures, les fausses couches ou les effets indésirables maternels ou fœtaux lorsque le sildénafile est utilisé pendant la grossesse. L'hypertension artérielle pulmonaire non traitée présente des risques pour la mère et le fœtus **((voir Considérations cliniques))**. Les études de reproduction animale menées avec le sildénafile n'ont montré aucune preuve de toxicité embryo-fœtale ou de tératogénicité à des doses allant jusqu'à 32 et 65 fois la dose humaine recommandée (DHR) de 50 mg trois fois par jour chez le rat et le lapin, respectivement. **((voir Données))**.

Le risque de fond estimé de malformations congénitales majeures et de fausses couches pour la population indiquée est inconnu. Toutes les grossesses présentent un risque de fond de malformations congénitales, de fausses couches ou d'autres effets indésirables. Dans la population générale des États-Unis, le risque de fond estimé de malformations congénitales majeures et de fausses couches dans les grossesses cliniquement reconnues est respectivement de 2 à 4 % et de 15 à 20 %.

Considérations cliniques

Risque maternel et/ou embryonnaire/fœtal associé à la maladie

Les femmes enceintes souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire non traitée présentent un risque d'insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral, d'accouchement prématuré et de décès maternel et fœtal.

Données

Données animales

Aucune preuve de tératogénicité, d'embryotoxicité ou de fœtotoxicité n'a été observée chez les rates ou les lapines gravides ayant reçu une dose de sildénafile de 200 mg/kg/jour pendant l'organogenèse, un niveau qui est, en mg/kg, 32 et 65 fois respectivement la dose recommandée chez l'humain (DHR) de 50 mg trois fois par jour. Dans une étude de développement prénatal et postnatal sur des rats, la dose sans effet indésirable observé était de 30 mg/kg/jour (équivalente à 5 fois la DHR en mg/kg).

8.2 Allaitement

Résumé des risques

Des données limitées publiées à partir d'un rapport de cas décrivent la présence de sildénafile et de son métabolite actif dans le lait maternel. Il n'existe pas suffisamment d'informations sur les effets du sildénafile sur le nourrisson allaité et aucune information sur les effets du sildénafile sur la production de lait. Les données cliniques limitées pendant l'allaitement ne permettent pas de déterminer clairement le risque que présente le sildénafile pour un nourrisson pendant l'allaitement.

8.4 Utilisation pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du sildénafile n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins d'un an.

Les informations sur l'utilisation pédiatrique sont approuvées pour les comprimés REVATIO (sildénafile) de Viatri Specialty LLC. Cependant, en raison des droits d'exclusivité de commercialisation de Viatri Specialty LLC, ce médicament n'est pas étiqueté avec ces informations.

8.5 Utilisation gériatrique

Les études cliniques sur le sildénafile n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. D'autres expériences cliniques rapportées n'ont pas identifié de différences de réponses entre les patients âgés et les patients plus jeunes. En général, le choix de la dose chez un patient âgé doit être prudent, compte tenu de la fréquence plus élevée de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux. **[[voir Pharmacologie clinique (12.3)].**

8.6 Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance légère à modérée. L'insuffisance sévère n'a pas été étudiée. **[[voir Pharmacologie clinique (12.3)].**

8.7 Patients souffrant d'insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (y compris en cas d'insuffisance grave $CL_{Cr} < 30$ mL/min) **[[voir Pharmacologie clinique (12.3)].**

10 SURDOSAGE

Dans les études menées auprès de volontaires sains recevant des doses uniques allant jusqu'à 800 mg, les effets indésirables étaient similaires à ceux observés à des doses plus faibles, mais les taux et les degrés de gravité étaient plus élevés.

En cas de surdosage, des mesures de soutien standard doivent être adoptées si nécessaire. La dialyse rénale ne devrait pas accélérer la clairance car le sildénafile est fortement lié aux protéines plasmatiques et n'est pas éliminé dans les urines.

11 DESCRIPTION

Les comprimés de sildénafile USP, inhibiteur de la phosphodiésterase-5 (PDE-5), sont le sel citrate du sildénafile, un inhibiteur sélectif spécifique du monophosphate de guanosine cyclique (GMPc)

On le retrouve également dans d'autres tissus, notamment dans les muscles lisses vasculaires et viscéraux et dans les plaquettes. L'inhibition de la PDE5 dans ces tissus par le sildénafil peut être à l'origine de l'activité antiagrégante plaquettaire accrue de l'oxyde nitrique observée **in vitro**, et la légère dilatation artério-veineuse périphérique **in vivo**.

12.2 Pharmacodynamie

Effets du sildénafil sur les mesures hémodynamiques

Adultes

Les patients sous toutes les doses de sildénafil ont obtenu une réduction statistiquement significative de la pression artérielle pulmonaire moyenne (mPAP) par rapport à ceux sous placebo dans une étude sans vasodilatateurs de fond **[voir SUPER-1 dans les études cliniques (14)]** Les données sur d'autres mesures hémodynamiques pour les schémas posologiques de sildénafil 50 mg trois fois par jour et de placebo sont présentées dans le tableau 2. La relation entre ces effets et les améliorations de la distance de marche de 6 minutes est inconnue.

Tableau 2. Variations par rapport à la valeur initiale des paramètres hémodynamiques à la semaine 12 [moyenne (IC à 95 %)] pour le sildénafil 50 mg trois fois par jour et le placebo

	Placebo (n = 65)*	Sildénafil 50 mg (n = 65)*
Pression artérielle pulmonaire maximale (mmHg)	0,6 (-0,8, 2)	- 2,1 (-4,3, 0)
PVR (dyn.s/cm ⁵)	49 (-54, 153)	- 122 (-217, -27)
SVR (dyn.s/cm ⁵)	- 78 (-197, 41)	- 167 (-307, -26)
RAP (mmHg)	0,3 (-0,9, 1,5)	- 0,8 (-1,9, 0,3)
CO2 (L/min)	- 0,1 (-0,4, 0,2)	0,4 (0,1, 0,7)
FC (battements/min)	- 1,3 (-4,1, 1,4)	- 3,7 (-5,9, -1,4)

mPAP = pression artérielle pulmonaire moyenne ; PVR = résistance vasculaire pulmonaire ; RVS = résistance vasculaire systémique ; RAP = pression auriculaire droite ; DC = débit cardiaque ; FC = fréquence cardiaque.

* Le nombre de patients par groupe de traitement variait légèrement pour chaque paramètre en raison d'évaluations manquantes.

Effets du sildénafil sur la tension artérielle

Des doses orales uniques de sildénafil de 100 mg administrées à des volontaires sains ont entraîné une diminution de la pression artérielle en décubitus dorsal (diminution maximale moyenne de la pression artérielle systolique/diastolique de 8/5 mmHg). La diminution de la pression artérielle était la plus notable environ 1 à 2 heures après l'administration et n'était pas différente du placebo à 8 heures. Des effets similaires sur la pression artérielle ont été observés avec des doses de 25 mg, 50 mg et 100 mg de sildénafil, par conséquent les effets ne sont pas liés à la dose ou aux concentrations plasmatiques dans cette plage de dosage. Des effets plus importants ont été enregistrés chez les patients recevant des nitrates concomitants **[voir Contre-indications (4)]**.

Des doses orales uniques de sildénafil allant jusqu'à 100 mg chez des volontaires sains n'ont produit aucun effet cliniquement pertinent sur l'électrocardiogramme (ECG). Après une administration chronique de 80 mg trois fois par jour à des patients atteints d'HTAP, aucun effet cliniquement pertinent sur l'ECG n'a été signalé.

Après une administration chronique de 80 mg de sildénafile trois fois par jour à des volontaires sains, la plus grande variation moyenne par rapport à la valeur initiale des pressions artérielles systolique et diastolique en décubitus dorsal a été une diminution de 9 mmHg et de 8,4 mmHg, respectivement.

Après l'administration chronique de 80 mg de sildénafile trois fois par jour à des patients souffrant d'hypertension systémique, la variation moyenne par rapport à la valeur initiale des pressions artérielles systolique et diastolique a été une diminution de 9,4 et 9,1 mmHg, respectivement.

Après administration chronique de 80 mg de sildénafile trois fois par jour à des patients atteints d'HTAP, des réductions moins importantes que celles décrites ci-dessus des pressions artérielles systolique et diastolique ont été observées (une diminution de 2 mmHg dans les deux cas).

Effets du sildénafile sur la vision

À des doses orales uniques de 100 mg et 200 mg, une altération transitoire de la discrimination des couleurs (bleu/vert) liée à la dose a été détectée à l'aide du test Farnsworth-Munsell à 100 teintes, avec des effets maximaux à proximité des concentrations plasmatiques maximales. Ce résultat est cohérent avec l'inhibition de la PDE6, qui est impliquée dans la phototransduction dans la rétine. Une évaluation de la fonction visuelle à des doses allant jusqu'à 200 mg n'a révélé aucun effet du sildénafile sur l'acuité visuelle, la pression intraoculaire ou la pupillométrie.

Les informations sur l'utilisation pédiatrique sont approuvées pour les comprimés REVATIO (sildénafile) de Viatri Specialty LLC. Cependant, en raison des droits d'exclusivité de commercialisation de Viatri Specialty LLC, ce médicament n'est pas étiqueté avec ces informations.

12.3 Pharmacocinétique

Absorption et distribution

Le sildénafile est rapidement absorbé après administration orale, avec une biodisponibilité absolue moyenne de 41 % (25 à 63 %). Les concentrations plasmatiques maximales observées sont atteintes dans les 30 à 120 minutes (médiane 60 minutes) suivant l'administration orale à jeun. Lorsque le sildénafile est pris avec un repas riche en graisses, le taux d'absorption est réduit, avec un retard moyen du T_{max} de 60 minutes et une réduction moyenne de 29 %. Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (V_{ss}) du sildénafile est de 105 L, ce qui indique une distribution dans les tissus. Le sildénafile et son principal métabolite circulant N-desméthylé sont tous deux liés à environ 96 % aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines est indépendante des concentrations totales du médicament.

La bioéquivalence a été établie entre le comprimé de 50 mg et la suspension buvable de 10 mg/mL lorsqu'ils sont administrés sous forme de dose orale unique de 50 mg de sildénafile (sous forme de citrate).

Métabolisme et excrétion

Le sildénafile est éliminé principalement par les isoenzymes microsomales hépatiques CYP3A (voie principale) et cytochrome P450 2C9 (CYP2C9, voie secondaire). Le principal métabolite circulant résulte de la N-déméthylation du sildénafile et est lui-même métabolisé. Ce métabolite a un profil de sélectivité de la phosphodiésterase similaire à celui du sildénafile et unedans

in vitro La puissance de la PDE-5 est d'environ 50 % de celle du médicament parent. Chez les volontaires sains, les concentrations plasmatiques de ce métabolite sont d'environ 40 % de celles observées pour le sildénafil, de sorte que le métabolite représente environ 20 % des effets pharmacologiques du sildénafil. Cependant, chez les patients atteints d'HTAP, le rapport entre le métabolite et le sildénafil est plus élevé. Le sildénafil et le métabolite actif ont tous deux une demi-vie terminale d'environ 4 heures.

Après administration orale ou intraveineuse, le sildénafil est excrété sous forme de métabolites principalement dans les fèces (environ 80 % de la dose orale administrée) et dans une moindre mesure dans l'urine (environ 13 % de la dose orale administrée).

Injection de sildénafil : Le profil pharmacocinétique du sildénafil a été caractérisé après administration intraveineuse. Une dose de 10 mg d'injection de sildénafil devrait procurer un effet pharmacologique du sildénafil et de son métabolite N-desméthylé équivalent à celui d'une dose orale de 50 mg.

Pharmacocinétique de la population

L'âge, le sexe, la race et la fonction rénale et hépatique ont été inclus comme facteurs évalués dans le modèle pharmacocinétique de population pour évaluer la pharmacocinétique du sildénafil chez les patients atteints d'HTAP. L'ensemble de données disponible pour l'évaluation pharmacocinétique de population contenait un large éventail de données démographiques et de paramètres de laboratoire associés à la fonction hépatique et rénale. Aucun de ces facteurs n'a eu d'impact significatif sur la pharmacocinétique du sildénafil chez les patients atteints d'HTAP.

Chez les patients atteints d'HTAP, les concentrations moyennes à l'état d'équilibre étaient de 20 à 50 % supérieures à celles des volontaires sains. On a également observé un doublement de CL_{CR} . Les deux résultats suggèrent une clairance plus faible et/ou une biodisponibilité orale plus élevée du sildénafil chez les patients atteints d'HTAP par rapport aux volontaires sains.

Patients pédiatriques

Les informations sur l'utilisation pédiatrique sont approuvées pour les comprimés REVATIO (sildénafi) de Viatrix Specialty LLC. Cependant, en raison des droits d'exclusivité de commercialisation de Viatrix Specialty LLC, ce médicament n'est pas étiqueté avec ces informations.

Patients gériatriques

Les volontaires sains âgés (65 ans ou plus) ont présenté une clairance réduite du sildénafil, ce qui a entraîné des concentrations plasmatiques de sildénafil et de son métabolite actif N-desméthyl d'environ 84 % et 107 % supérieures respectivement à celles observées chez les volontaires sains plus jeunes (18 à 45 ans). En raison des différences liées à l'âge dans la liaison aux protéines plasmatiques, l'augmentation correspondante de l'ASC du sildénafil libre (non lié) et de son métabolite actif N-desméthyl était respectivement de 45 % et 57 %.

Insuffisance rénale

Chez les volontaires présentant une insuffisance rénale légère (CLcr = 50 à 80 mL/min) et modérée (CLcr = 30 à 49 mL/min), la pharmacocinétique d'une dose orale unique de sildénafil (50 mg) n'a pas été modifiée. Chez les volontaires présentant une insuffisance rénale sévère (CLcr inférieure à 30 mL/min), la clairance du sildénafil a été réduite, ce qui a entraîné un doublement approximatif de l'ASC et de la C_{max} comparé à des volontaires du même âge sans insuffisance rénale. De plus, l'ASC et la C du métabolite Ndesméthyle ont été significativement augmentées de 200 % et 79 %, respectivement, chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale.

Insuffisance hépatique

Chez les volontaires atteints d'une cirrhose hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh), la clairance du sildénafil a été réduite, ce qui a entraîné une augmentation de l'ASC (84 %) et de la C_{max} (47 %) par rapport aux volontaires du même âge sans insuffisance hépatique. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) n'ont pas été étudiés.

Études d'interactions médicamenteuses

Études in vitro

Le métabolisme du sildénafil est principalement assuré par les isoformes du cytochrome P450 CYP3A (voie principale) et CYP2C9 (voie secondaire). Par conséquent, les inhibiteurs de ces isoenzymes peuvent réduire la clairance du sildénafil et les inducteurs de ces isoenzymes peuvent augmenter la clairance du sildénafil.

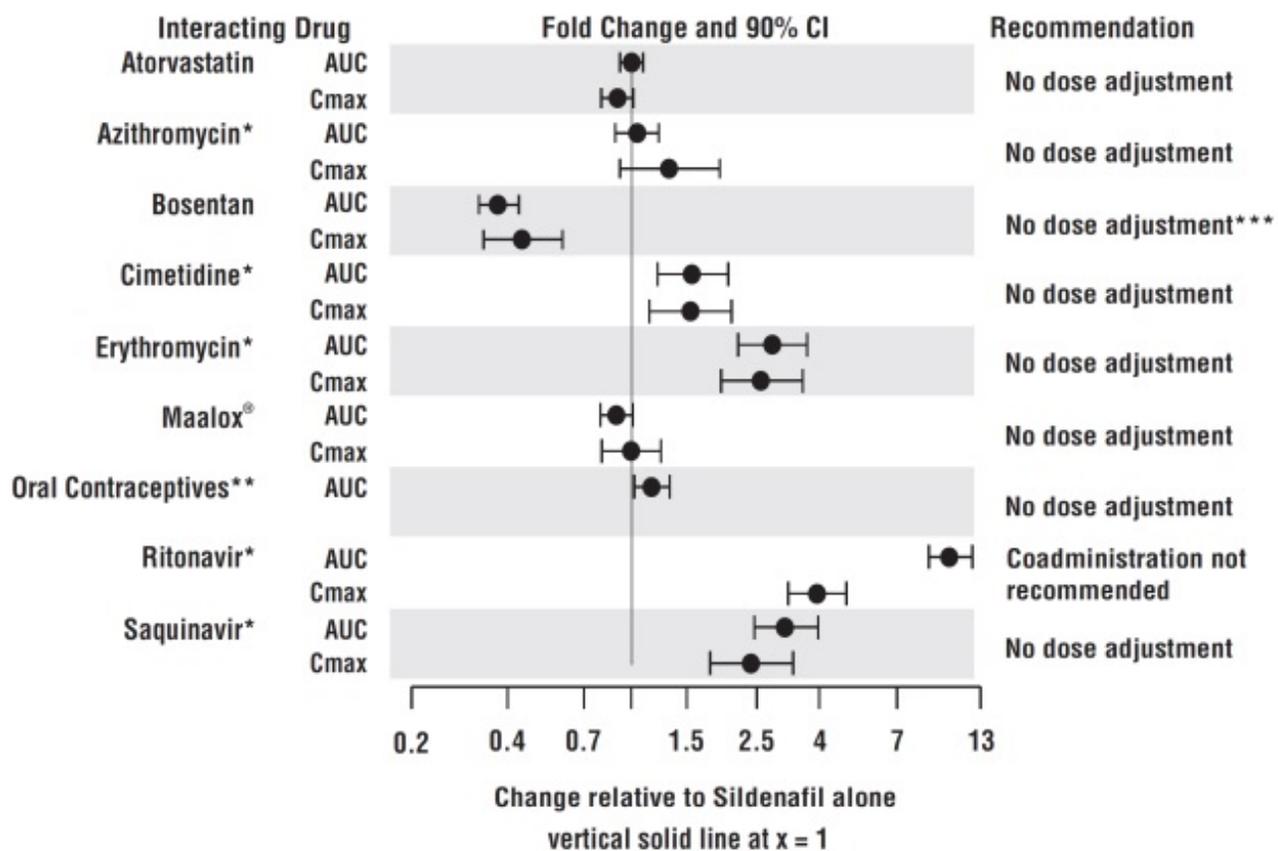
Le sildénafil est un faible inhibiteur des isoformes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A du cytochrome P450 (IC₅₀ supérieure à 150 µM).

Le sildénafil ne devrait pas affecter la pharmacocinétique des composés qui sont des substrats de ces enzymes CYP à des concentrations cliniquement pertinentes.

Études in vivo

Les effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du sildénafil et les effets du sildénafil sur l'exposition à d'autres médicaments sont présentés respectivement dans les figures 1 et 2.

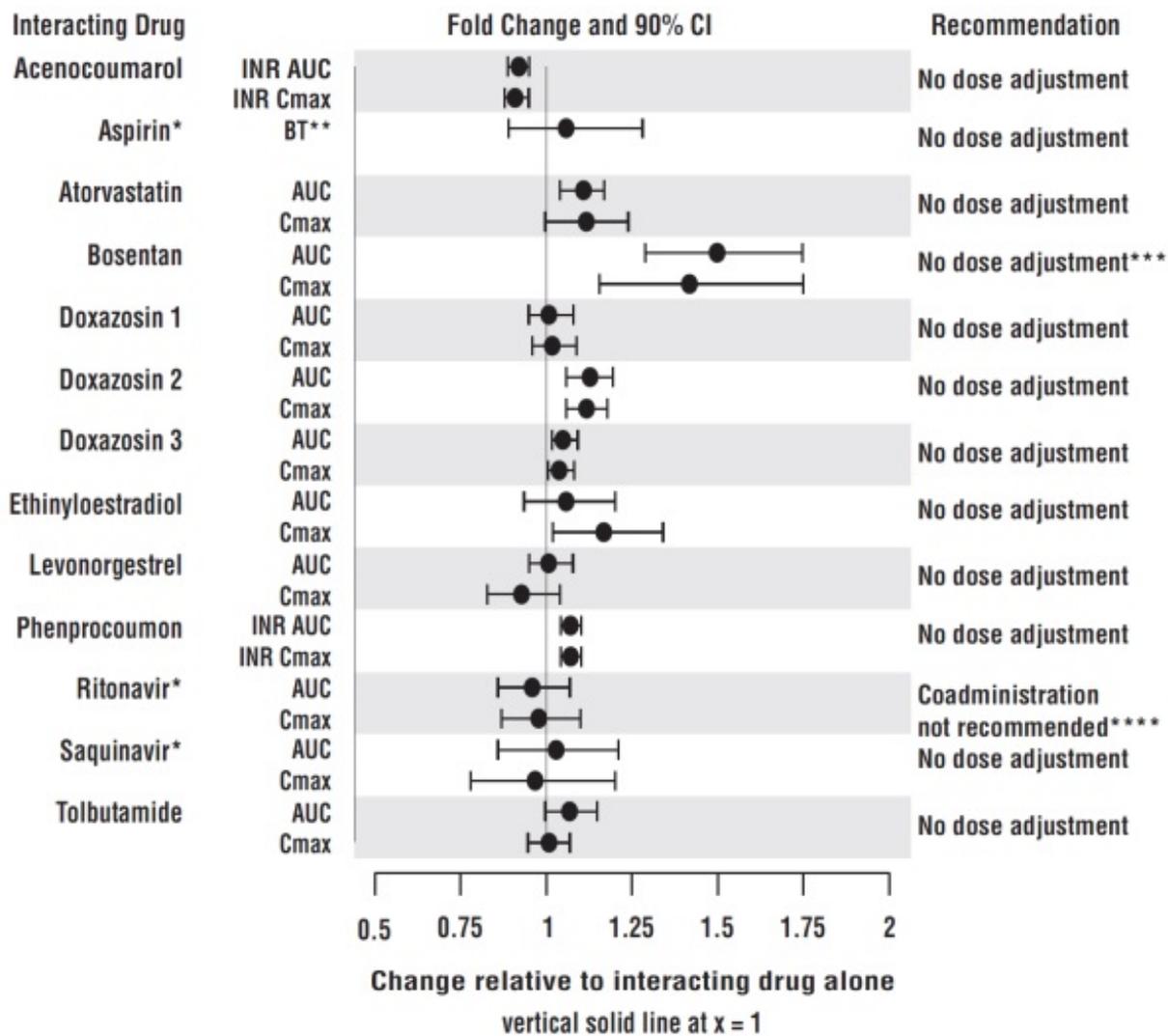
Figure 1. Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du sildénafil



* 95% CI; **AUC accumulation ratio from Day 1 to Day 7 relative to sildenafil alone

*** No benefit on exercise capacity when sildenafil added to bosentan therapy [see Clinical Studies (14)]

Figure 2. Effets du sildénafil sur d'autres médicaments



Doxazosin 1, 25 mg; 2, 50 mg; and 3, 100 mg sildenafil; *95% CI; ** BT = bleeding time

*** No benefit on exercise capacity when sildenafil added to bosentan therapy [see Clinical Studies (14)]

**** based on the effect of ritonavir on sildenafil PK

Inhibiteurs du CYP3A et bêtabloquants

L'analyse pharmacocinétique de population des données des patients participant aux essais cliniques a indiqué une réduction d'environ 30 % de la clairance du sildénafil lorsqu'il était administré en concomitance avec des inhibiteurs légers/modérés du CYP3A et une réduction d'environ 34 % de la clairance du sildénafil lorsqu'il était administré en concomitance avec des bêtabloquants. L'exposition au sildénafil à une dose de 80 mg trois fois par jour sans médicament concomitant s'est avérée être 5 fois supérieure à l'exposition à une dose de 50 mg trois fois par jour. Cette plage de concentrations couvre la même exposition accrue au sildénafil observée dans les études d'interactions médicamenteuses spécifiquement conçues avec des inhibiteurs du CYP3A (à l'exception des inhibiteurs puissants tels que le kétoconazole, l'itraconazole et le ritonavir).

Injection de sildénafil : les prévisions basées sur un modèle pharmacocinétique suggèrent que les interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs du CYP3A seront inférieures à celles observées après l'administration orale de sildénafil.

Inducteurs du CYP3A4, dont le bosentan

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A devrait entraîner une diminution substantielle des concentrations plasmatiques de sildénafil.

L'analyse pharmacocinétique de population des données provenant de patients participant à des essais cliniques a indiqué une clairance du sildénafil environ 3 fois supérieure lorsqu'il était co-administré avec des inducteurs légers du CYP3A.

Époprosténo

La réduction moyenne de la biodisponibilité du sildénafil (80 mg trois fois par jour) lors de l'administration concomitante avec l'époprosténo était de 28 %, ce qui se traduisait par une diminution d'environ 22 % des concentrations moyennes à l'état d'équilibre. Par conséquent, la légère diminution de l'exposition au sildénafil en présence d'époprosténo n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. L'effet du sildénafil sur la pharmacocinétique de l'époprosténo n'est pas connu.

Aucune interaction significative n'a été observée avec le tolbutamide (250 mg) ou la warfarine (40 mg), tous deux métabolisés par le CYP2C9.

Alcool

Le sildénafil (50 mg) n'a pas potentialisé l'effet hypotenseur de l'alcool chez des volontaires sains avec des taux d'alcoolémie maximaux moyens de 0,08 %.

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

13.1 Carcinogénèse, mutagénèse, altération de la fertilité

Le sildénafil n'était pas cancérigène lorsqu'il était administré à des rats pendant une période allant jusqu'à 24 mois à raison de 60 mg/kg/jour, une dose entraînant une exposition systémique totale (ASC) au sildénafil non lié et à son principal métabolite 33 et 37 fois, pour les rats mâles et femelles, respectivement, l'exposition humaine à la dose maximale tolérée de 50 mg trois fois par jour. Le sildénafil n'était pas cancérigène lorsqu'il était administré à des souris mâles et femelles pendant une période allant jusqu'à 21 et 18 mois, respectivement, à des doses allant jusqu'à un niveau maximal toléré de 10 mg/kg/jour, une dose équivalente à la dose maximale tolérée en ~~2017~~

Le sildénafil était négatif **in vitro** tests sur des bactéries et des cellules ovariennes de hamster chinois pour détecter la mutagénicité, et **in vitro** lymphocytes humains et **in vivo** tests du micronoyau de souris pour détecter la clastogénicité.

Aucune altération de la fertilité n'a été observée chez les rats mâles ou femelles ayant reçu jusqu'à 60 mg de sildénafil/kg/jour, une dose produisant une exposition systémique totale (ASC) au sildénafil non lié et à son principal métabolite de 19 et 38 fois pour les mâles et les femelles, respectivement, l'exposition humaine à la dose recommandée de 50 mg trois fois par jour.

14 ÉTUDES CLINIQUES

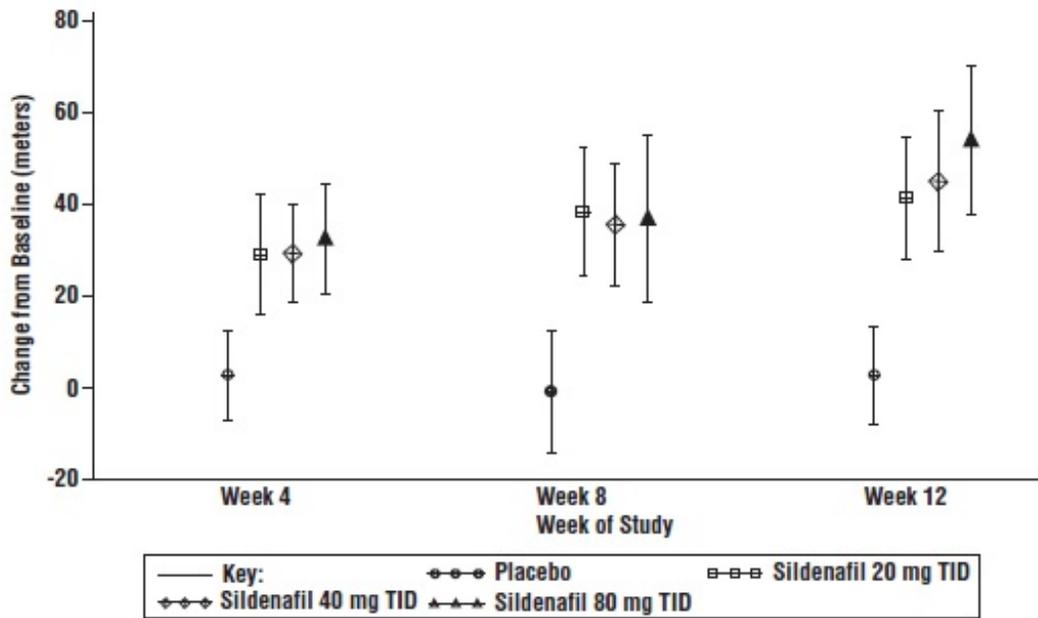
SUPER-1 (NCT00644605) - Monothérapie au sildénafil [50 mg, 40 mg et 80 mg trois fois par jour]

Une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo portant sur le sildénafil (SUPER-1) a été menée auprès de 277 patients atteints d'HTAP (définie comme une pression artérielle pulmonaire moyenne ≥ 25 mmHg au repos avec une pression capillaire pulmonaire de 15 mmHg). Les patients étaient principalement des classes fonctionnelles II à III de l'OMS. Le traitement de fond autorisé comprenait une combinaison d'anticoagulants, de digoxine, d'inhibiteurs calciques, de diurétiques et d'oxygène. L'utilisation d'analogues de la prostacycline, d'antagonistes des récepteurs de l'endothéline et de suppléments d'arginine n'était pas autorisée. Les patients qui n'avaient pas répondu au bosentan ont également été exclus. Les patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 45 % ou une fraction de raccourcissement ventriculaire gauche inférieure à 0,2 n'ont pas non plus été étudiés.

Les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo (n = 70) ou du sildénafil 50 mg (n = 69), 40 mg (n = 67) ou 80 mg (n = 71) trois fois par jour pendant une période de 12 semaines. Ils souffraient soit d'hypertension pulmonaire primitive (HPP) (63 %), d'HTAP associée à une CTD (30 %), soit d'HTAP suite à une réparation chirurgicale de lésions cardiaques congénitales gauche-droite (7 %). La population étudiée était composée de 25 % d'hommes et de 75 % de femmes, dont l'âge moyen était de 49 ans (entre 18 et 81 ans) et dont la distance de marche initiale de 6 minutes était comprise entre 100 et 450 mètres (moyenne 343).

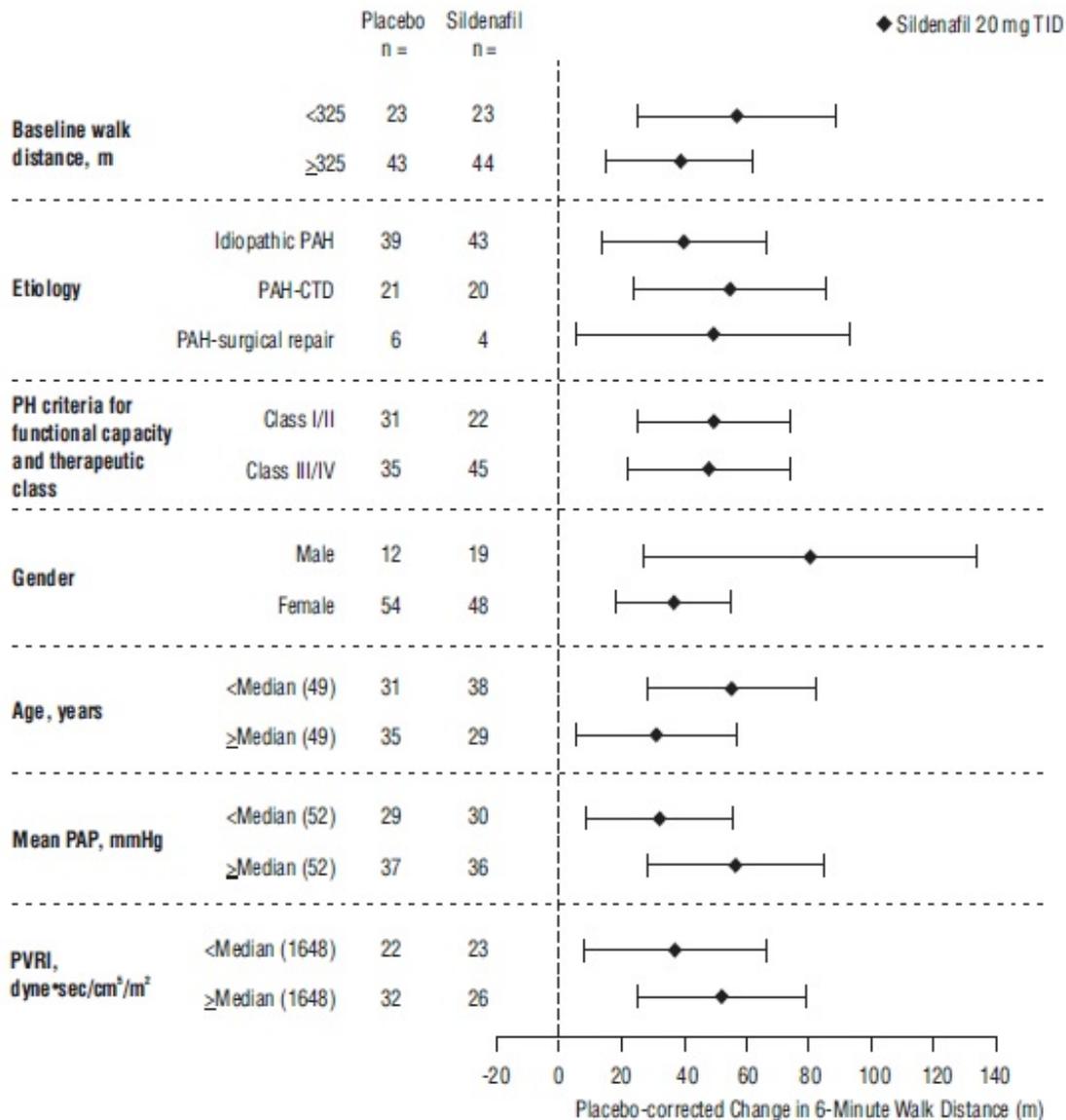
Le critère d'efficacité principal était la variation de la distance de marche de 6 minutes par rapport à la valeur initiale à la semaine 12 (au moins 4 heures après la dernière dose). Des augmentations moyennes de la distance de marche de 45 à 50 mètres, corrigées en fonction du placebo, ont été observées avec toutes les doses de sildénafil. Ces augmentations étaient significativement différentes de celles du placebo, mais les groupes de doses de sildénafil n'étaient pas différents les uns des autres (voir Figure 3), ce qui indique l'absence de bénéfice clinique supplémentaire des doses supérieures à 50 mg trois fois par jour. L'amélioration de la distance de marche était apparente après 4 semaines de traitement et s'est maintenue à la semaine 8 et à la semaine 12.

Figure 3. Changement par rapport à la ligne de base de la distance de marche de 6 minutes (mètres) aux semaines 4, 8 et 12 dans SUPER-1 : moyenne (intervalle de confiance à 95 %)



La figure 4 présente les analyses d'efficacité des sous-groupes dans SUPER-1 pour le changement par rapport à la valeur initiale de la distance de marche de 6 minutes à la semaine 12, y compris la distance de marche initiale, l'étiologie de la maladie, la classe fonctionnelle, le sexe, l'âge et les paramètres hémodynamiques.

Figure 4. Variation corrigée en fonction du placebo par rapport à la valeur initiale de la distance de marche de 6 minutes (mètres) à la semaine 12 par sous-population de l'étude SUPER-1 : moyenne (intervalle de confiance à 95 %)



Clé: HTAP = hypertension artérielle pulmonaire ; MTC = maladie du tissu conjonctif ; HP = hypertension pulmonaire ; PAP = pression artérielle pulmonaire ; PVRI = indice de résistance vasculaire pulmonaire ; TID = trois fois par jour.

SUPER-2 (NCT00159887) Traitement à long terme de l'HTAP

Lors d'un suivi à long terme de patients traités par sildénafil (n = 277), les estimations de survie à 1, 2 et 3 ans de KM étaient respectivement de 94 %, 88 % et 79 %. Ces observations non contrôlées ne permettent pas de comparaison avec un groupe n'ayant pas reçu de sildénafil et ne peuvent pas être utilisées pour déterminer l'effet à long terme du sildénafil sur la mortalité.

PACES-1 (NCT00159861) - Sildénafil co-administré avec l'époprosténol

Une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo (PACES-1) a été menée auprès de 267 patients atteints d'HTAP qui prenaient des doses stables d'époprosténol par voie intraveineuse. Les patients devaient avoir une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure ou égale à 25

mmHg et une pression capillaire pulmonaire (PCWP) inférieure ou égale à 15 mmHg au repos par cathétérisme cardiaque droit dans les 21 jours précédant la randomisation, et une distance de référence du test de marche de 6 minutes supérieure ou égale à 100 mètres et inférieure ou égale à 450 mètres (moyenne de 349 mètres). Les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo ou du sildénafil (selon une titration fixe commençant de 50 mg à 40 mg puis 80 mg, trois fois par jour) et tous les patients ont poursuivi le traitement par époprosténol intraveineux.

Au départ, les patients souffraient d'HPP (80 %) ou d'HTAP secondaire à une CTD (20 %) ; de classe fonctionnelle OMS I (1 %), II (26 %), III (67 %) ou IV (6 %) ; et l'âge moyen était de 48 ans, 80 % étaient des femmes et 79 % étaient caucasiens.

Une augmentation statistiquement significative de la distance de marche de 6 minutes par rapport à la valeur initiale a été observée à la semaine 16 (critère d'évaluation principal) dans le groupe sildénafil par rapport au groupe placebo. La variation moyenne par rapport à la valeur initiale à la semaine 16 (dernière observation reportée) était de 30 mètres pour le groupe sildénafil par rapport à 4 mètres pour le groupe placebo, ce qui donne une différence de traitement ajustée de 26 mètres (IC à 95 % : 10,8, 41,2) ($p = 0,0009$).

Les patients sous sildénafil ont obtenu une réduction statistiquement significative de la pression artérielle pulmonaire moyenne par rapport à ceux sous placebo. Un effet thérapeutique moyen corrigé du placebo de -3,9 mmHg a été observé en faveur du sildénafil (IC à 95 % : -5,7, -2,1) ($p = 0,00003$).

Le délai avant aggravation clinique de l'HTAP a été défini comme le temps écoulé entre la randomisation et la première apparition d'un événement d'aggravation clinique (décès, transplantation pulmonaire, initiation d'un traitement par bosentan ou détérioration clinique nécessitant un changement de traitement par époprosténol). Le tableau 4 présente le nombre de patients présentant des événements d'aggravation clinique dans l'étude PACES-1. Les estimations de Kaplan-Meier et un test de log-rank stratifié ont démontré que les patients traités par placebo étaient 3 fois plus susceptibles de subir un événement d'aggravation clinique que les patients traités par sildénafil et que les patients traités par sildénafil présentaient un retard significatif du délai avant aggravation clinique par rapport aux patients traités par placebo ($p = 0,0074$). Le graphique de Kaplan-Meier du délai avant aggravation clinique est présenté à la figure 5.

Tableau 4. Événements cliniques aggravants dans l'étude PACES-1

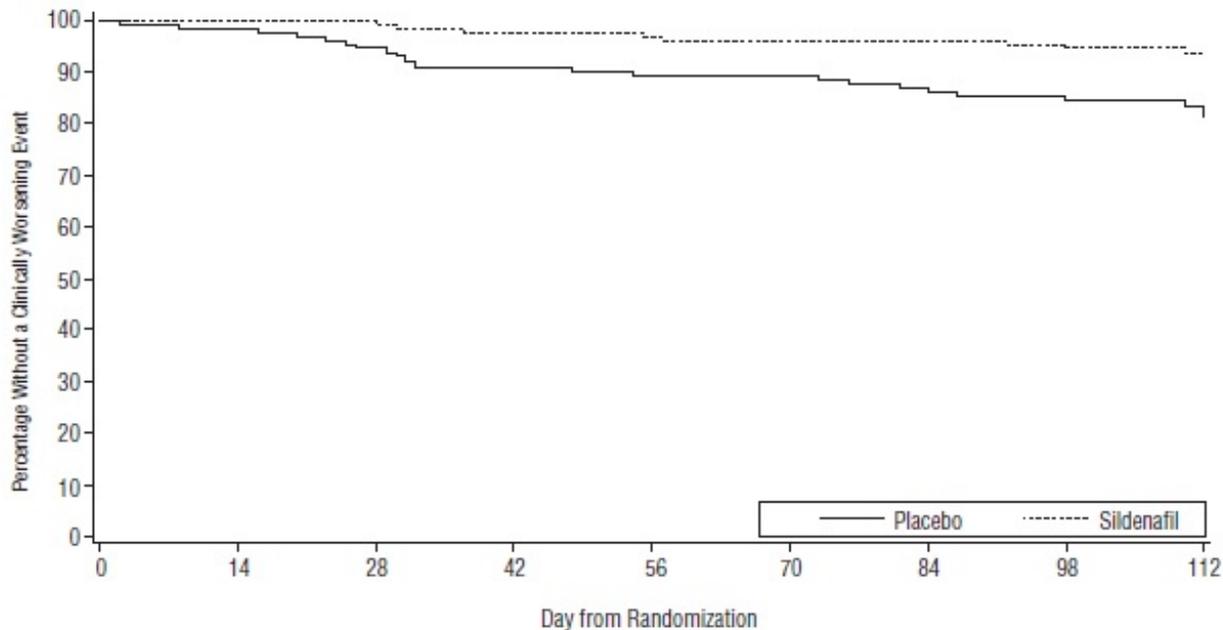
	Placebo (N = 131)		Sildénafil (N = 134)	
	Premier événement	Tous les événements	D'abord Événement	Tous les événements
Nombre de patients présentant une aggravation clinique lors du premier événement	23		8	
Mort, n	3	4	0	0
Transplantation pulmonaire, n	1	1	0	0
Hospitalisation en raison d'HTAP, n	9	11	8	8
Détérioration clinique entraînant :				
Modification de la dose d'époprosténol, n	9	16	0	2
Initiation au Bosentan, n	1	1	0	0
Proportion aggravée	0,187		0,062	

Intervalle de confiance de 95 %

(0,12 à 0,26)

(0,02 à 0,1)

Figure 5. Graphique de Kaplan-Meier du temps (en jours) jusqu'à l'aggravation clinique de l'HTAP dans l'étude PACES-1



Des améliorations de la classe fonctionnelle de l'OMS pour l'HTAP ont également été démontrées chez les patients sous sildénafil par rapport au placebo. Plus de deux fois plus de patients traités par sildénafil (36 %) que de patients sous placebo (14 %) ont montré une amélioration dans au moins une classe fonctionnelle de la New York Heart Association (NYHA) pour l'HTAP.

Étude A1481243 (NCT00323297) – Sildénafil ajouté au traitement par bosentan – Absence d'effet sur la capacité d'exercice

Une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo a été menée auprès de 103 patients atteints d'HTAP qui suivaient un traitement par bosentan depuis au moins 3 mois. Les patients atteints d'HTAP comprenaient des patients atteints d'HTAP primaire et d'HTAP associée à une maladie du tissu conjonctif. Les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo ou du sildénafil (50 mg trois fois par jour) en association avec du bosentan (62,5 à 125 mg deux fois par jour). Le critère d'efficacité principal était la variation par rapport à la valeur initiale à la semaine 12 de la distance de marche de 6 minutes (6MWD). Les résultats indiquent qu'il n'y a pas de différence significative dans la variation moyenne par rapport à la valeur initiale de la distance de marche de 6 minutes observée entre le sildénafil 50 mg plus bosentan et le bosentan seul.

Les informations sur l'utilisation pédiatrique sont approuvées pour les comprimés REVATIO (sildénafil) de Viatri Specialty LLC. Cependant, en raison des droits d'exclusivité de commercialisation de Viatri Specialty LLC, ce médicament n'est pas étiqueté avec ces informations.

16 FOURNITURE/STOCKAGE ET MANUTENTION

Comprimés de sildénafil USP, 50 mg sont des comprimés pelliculés blancs, de forme ronde, biconvexes, gravés « T » sur une face et « 27 » sur l'autre face.

Bouteilles de 90
Bouteilles de 1 000

NDC 65862-688-90
NDC 65862-688-99

Conservation recommandée pour les comprimés de sildénafil USP : Conserver entre 20 et 25 °C (68 à 77 °F) [voir Température ambiante contrôlée USP].

17 INFORMATIONS SUR LES CONSEILS AUX PATIENTS

Conseillez au patient de lire l'étiquetage du patient approuvé par la FDA (Informations destinées aux patients).

- Informer les patients de la contre-indication du sildénafil en cas d'utilisation régulière et/ou intermittente de nitrates organiques.
- Informez les patients que le sildénafil est également commercialisé sous le nom de VIAGRA pour le traitement de la dysfonction érectile. Conseillez aux patients prenant du sildénafil de ne pas prendre de VIAGRA ou d'autres inhibiteurs de la PDE-5.
- Conseillez aux patients de consulter immédiatement un médecin en cas de perte soudaine de la vision d'un ou des deux yeux pendant la prise de sildénafil. Un tel événement peut être un signe de NAION.
- Conseillez aux patients de consulter rapidement un médecin en cas de diminution ou de perte soudaine de l'audition pendant la prise de sildénafil. Ces événements peuvent s'accompagner d'acouphènes et de vertiges.

Fabriqué par:
Sildigra RSM Multilink LLP

Révisé : 08/2024

INFORMATIONS POUR LES PATIENTS

**Comprimés de sildénafil
(il n'y a pas de fil)**

Quelles sont les informations les plus importantes que je devrais connaître sur les comprimés de sildénafil ?

Ne prenez jamais de comprimés de sildénafil avec des médicaments à base de nitrate ou de stimulateurs de la guanylate cyclase.

- Votre tension artérielle pourrait chuter rapidement à un niveau dangereux.

Les nitrates comprennent :

- Médicaments qui traitent les douleurs thoraciques (angine)
- Nitroglycérine sous toutes ses formes, y compris comprimés, patchs, sprays et pommades
- Mononitrate ou dinitrate d'isosorbide
- Drogues de rue appelées « poppers » (nitrate d'amyle, nitrate de butyle ou nitrite)

Les stimulateurs de la guanylate cyclase comprennent :

- Riociguat, un médicament qui traite l'hypertension artérielle pulmonaire et l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique.

Demandez à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien si vous n'êtes pas sûr de prendre un médicament à base de nitrate ou un médicament stimulateur de la guanylate cyclase.

Voir « **Quels sont les effets secondaires possibles des comprimés de sildénafil ?** » pour plus d'informations sur les effets secondaires.

Que sont les comprimés de sildénafil ?

Les comprimés de sildénafil sont un médicament sur ordonnance utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). L'HTAP est un type d'hypertension artérielle dans les artères de vos poumons. Les comprimés de sildénafil peuvent être utilisés dans les cas suivants :

- adultes pour améliorer votre capacité à faire de l'exercice et aider à ralentir la détérioration de votre condition physique.

On ne sait pas si les comprimés de sildénafil sont sûrs et efficaces chez les enfants de moins d'un an.

Ne prenez pas de comprimés de sildénafil si vous :

- prendre des médicaments appelés nitrates.
- prenez du riociguat, un médicament stimulateur de la guanylate cyclase.
- êtes allergique au sildénafil ou à l'un des ingrédients des comprimés de sildénafil. Consultez la fin de cette notice pour obtenir la liste complète des ingrédients des comprimés de sildénafil.

Avant de prendre des comprimés de sildénafil, informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avoir une pression artérielle basse
- avoir des problèmes cardiaques
- souffrez d'une maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP)
- vous avez des problèmes de saignement ou un ulcère gastrique (peptique). On ne sait pas si les comprimés de sildénafil sont sans danger pour les personnes qui ont des problèmes de saignement ou un ulcère gastrique.
- avoir un problème oculaire appelé rétinite pigmentaire
- avez déjà eu une perte soudaine de la vision dans un œil ou dans les deux yeux, y compris un problème oculaire appelé neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN)
- avez déjà eu des problèmes d'audition tels que des bourdonnements d'oreilles, des étourdissements ou une perte d'audition
- avoir une forme de pénis déformée ou la maladie de La Peyronie avoir
- des problèmes de cellules sanguines tels que l'anémie falciforme
- vous êtes enceinte ou prévoyez de devenir enceinte. On ne sait pas si les comprimés de sildénafil peuvent nuire à votre bébé à naître.
- vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. Le sildénafil passe dans le lait maternel. On ne sait pas s'il peut nuire à votre bébé. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant le traitement par comprimés de sildénafil.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base de plantes. Les comprimés de sildénafil et certains autres médicaments peuvent s'influencer mutuellement et provoquer des effets secondaires.

Informez en particulier votre professionnel de la santé si vous prenez :

- nitrates ou stimulateurs de la guanylate cyclase. Voir «**Quelles sont les informations les plus importantes que je devrais connaître sur les comprimés de sildénafil ?**»
- médicaments pour traiter l'hypertension artérielle
- médicaments contre la dysfonction érectile (impuissance). Le comprimé de sildénafil contient du sildénafil, qui est le même médicament que l'on trouve dans un autre médicament appelé VIAGRA est utilisé pour le traitement de la dysfonction érectile. **Ne pas** prendre du VIAGRA ou d'autres inhibiteurs de la PDE-5 pendant le traitement avec des comprimés de sildénafil.

Demandez à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien une liste de ces médicaments si vous n'êtes pas sûr

Sachez quels médicaments vous prenez. Tenez une liste de vos médicaments et montrez-la à votre professionnel de la santé et à votre pharmacien lorsque vous recevez un nouveau médicament.

Comment dois-je prendre les comprimés de sildénafil ?

- Prenez ou donnez les comprimés de sildénafil exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Votre professionnel de la santé peut modifier votre dose de comprimés de sildénafil si nécessaire. Ne modifiez pas votre dose et n'arrêtez pas de prendre des comprimés de sildénafil sans en parler à votre professionnel de la santé.
- Le sildénafil peut vous être prescrit sous forme de comprimés ou de suspension buvable de sildénafil.
- Prenez votre dose prescrite de comprimés ou de suspension buvable de sildénafil 3 fois par jour.
- Si vous prenez trop de comprimés de sildénafil, appelez votre professionnel de la santé ou rendez-vous immédiatement aux urgences de l'hôpital le plus proche.

Quels sont les effets secondaires possibles des comprimés de sildénafil ? Les comprimés de sildénafil peuvent provoquer des effets secondaires graves, notamment :

- Voir «**Quelles sont les informations les plus importantes que je devrais connaître sur les comprimés de sildénafil ?** »
- **Diminution de la pression artérielle.** Les comprimés de sildénafil peuvent provoquer une baisse de la pression artérielle qui dure peu de temps. Si vous prenez des médicaments pour traiter l'hypertension artérielle, votre médecin doit surveiller votre pression artérielle pendant le traitement par les comprimés de sildénafil.
- **Diminution de la vision ou perte permanente de la vision d'un ou des deux yeux** peut être un signe de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN). La plupart des personnes qui développent une NOIAN présentent certains facteurs de risque. Vous pouvez demander à votre professionnel de la santé si vous avez des questions sur les facteurs de risque de la NOIAN. Si vous remarquez une diminution ou une perte soudaine de la vision dans un œil ou dans les deux yeux pendant le traitement par comprimés de sildénafil, contactez immédiatement votre professionnel de la santé.
- **Diminution ou perte soudaine de l'audition**, parfois avec des bourdonnements d'oreilles et des étourdissements. Si vous remarquez une diminution ou une perte soudaine de l'audition pendant le traitement avec

comprimés de sildénafile, contactez immédiatement votre professionnel de la santé.

- **Chez l'homme, érection qui dure plus de 4 heures (priapisme).** Si vous avez une érection, av sans douleur, qui dure plus de 4 heures, contactez votre professionnel de la santé ou obtenez une aide médicale d'urgence immédiatement. Une érection douloureuse qui dure plus de 6 heures doit être traitée immédiatement, sinon vous risquez de subir des dommages durables au pénis, y compris l'incapacité d'avoir des érections.

Les effets secondaires les plus courants des comprimés de sildénafile chez les adultes comprennent :

- saignements de nez
- douleurs musculaires et
- maux de tête
- mal de dos
- maux d'estomac
- diarrhée
- rougeur ou échauffement du visage (bouffées vasomotrices), douleur
- au bras ou à la jambe

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles des comprimés de sildénafile.

Appelez votre médecin pour obtenir des conseils médicaux sur les effets secondaires. Vous pouvez signaler les effets secondaires à la FDA au 1-800-FDA-1088.

Comment dois-je conserver les comprimés de sildénafile ?

- Conservez les comprimés de sildénafile à température ambiante contrôlée, entre 20° et 25°C (68° et 77°F).

Gardez les comprimés de sildénafile et tous les médicaments hors de la portée des enfants. Informations générales sur l'utilisation sûre et efficace des comprimés de sildénafile.

Les médicaments sont parfois prescrits à des fins autres que celles mentionnées dans la notice d'information destinée aux patients. N'utilisez pas de comprimés de sildénafile pour traiter une affection pour laquelle il n'a pas été prescrit. Ne donnez pas de comprimés de sildénafile à d'autres personnes, même si elles présentent les mêmes symptômes que vous. Cela pourrait leur être nocif. Vous pouvez demander à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien des informations sur les comprimés de sildénafile rédigées à l'intention des professionnels de la santé.

Quels sont les ingrédients des comprimés de sildénafile ?

Principes actifs : citrate de sildénafile

Ingrédients inactifs :

Comprimés de sildénafile: dioxyde de silicium colloïdal, croscarmellose sodique, phosphate de calcium dibasique anhydre, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, dioxyde de titane et triacétine.

Les informations sur l'utilisation pédiatrique sont approuvées pour les comprimés REVATIO (sildénafile) de Viatris Specialty LLC. Cependant, en raison des droits d'exclusivité de commercialisation de Viatris Specialty LLC, ce médicament n'est pas étiqueté avec ces informations.