

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

<sup>Pr</sup>**SILDENAFIL**

Comprimés de sildénafil

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

Norme BP

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

Pharmascience Inc.  
6111 ave. Royalmount, bureau 100  
Montréal, Canada  
H4P 2T4

Date d'autorisation initiale :  
8 NOV 2012

Date de révision :  
23 AOÛT 2024

[www.pharmascience.com](http://www.pharmascience.com)

Numéro de contrôle de la présentation : 283661

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

N/A

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

|  |           |
|--|-----------|
| <b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT</b> | <b>2</b>  |
| <b>TABLE DES MATIÈRES</b>  | <b>2</b>  |
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b>         | <b>4</b>  |
| <b>1 INDICATIONS</b>   | <b>4</b>  |
| 1.1 Enfants  | 4         |
| 1.2 Personnes âgées  | 4         |
| <b>2 CONTRE-INDICATIONS</b>  | <b>4</b>  |
| <b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b>   | <b>5</b>  |
| 4.1 Considérations posologiques  | 5         |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique                              | 5         |
| 4.4 Administration   | 6         |
| <b>5 SURDOSAGE</b>   | <b>6</b>  |
| <b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b>         | <b>7</b>  |
| <b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b>   | <b>8</b>  |
| 7.1 Populations particulières  | 12        |
| 7.1.3 Enfants  | 12        |
| 7.1.4 Personnes âgées  | 12        |
| <b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b>   | <b>12</b> |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables   | 12        |
| 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques                   | 13        |
| 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques     | 14        |
| 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation                      | 17        |
| <b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b>  | <b>18</b> |

|   |   |           |
|---|---|-----------|
| 9.1   | Interactions médicamenteuses graves.....                | 18        |
| 9.2   | Aperçu des interactions médicamenteuses .....           | 18        |
| 9.4   | Interactions médicament-médicament.....                 | 19        |
| 9.5   | Interactions médicament-aliment .....                   | 26        |
| 9.6   | Interactions médicament-plante médicinale .....         | 27        |
| 9.7   | Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....   | 27        |
| <b>10</b>   | <b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>                     | <b>27</b> |
| 10.1  | Mode d'action.....                                      | 27        |
| 10.2  | Pharmacodynamie .....                                   | 28        |
| 10.3  | Pharmacocinétique .....                                 | 29        |
| <b>12</b>   | <b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....</b>   | <b>31</b> |
| <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>         |   | <b>32</b> |
| <b>13</b>   | <b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>             | <b>32</b> |
| <b>14</b>   | <b>ÉTUDES CLINIQUES .....</b>                           | <b>33</b> |
| 14.1  | Plan et caractéristiques démographiques de l'étude..... | 33        |
| 14.2  | Résultats de l'étude .....                              | 33        |
| 14.3  | Études de biodisponibilité comparatives .....           | 38        |
| <b>15</b>   | <b>MICROBIOLOGIE .....</b>                              | <b>39</b> |
| <b>16</b>   | <b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>                   | <b>39</b> |
| <b>17</b>   | <b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>         | <b>58</b> |
| <b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b> |   | <b>59</b> |

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

SILDENAFIL (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 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 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 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 ( $Cl_{cr} < 30$  mL/min) et chez ceux qui prenaient en concomitance des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (p. ex., érythromycine), la concentration plasmatique du sildénafil, 24 heures après la prise du produit, était de 3 à 8 fois supérieure à celle obtenue chez les volontaires sains. Bien que la concentration plasmatique du sildénafil 24 heures après la prise du médicament soit beaucoup plus faible que sa concentration maximale, on ne sait pas encore si les dérivés nitrés peuvent être administrés sans danger à ce moment-là.
- 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](#)).

- L'emploi de SILDENAFIL est contre-indiqué chez les patients qui ont une hypersensibilité connue à un des ingrédients entrant dans la composition du comprimé (voir [13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES](#)).
- L'emploi de 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, comme SILDENAFIL, et d'activateurs de guanylate cyclase, comme le riociguat, est contre-indiquée, car elle risque d'entraîner des épisodes d'hypotension symptomatique ou de syncope pouvant menacer le pronostic vital.

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

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

Il a été prouvé que 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 Posologie recommandée et ajustement posologique

Chez la plupart des patients, la dose 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, s'il y a lieu. Comme une hausse de la concentration plasmatique du sildénafil peut s'associer à une

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

L'emploi concomitant de sildénafil et de ritonavir, un inhibiteur puissant de la CYP3A4, entraîne une augmentation de 1000 % de l'ASC du sildénafil (c'est-à-dire que celle-ci est multipliée par un facteur de 11). Étant donné l'importance de cette interaction, on recommande aux patients qui prennent du ritonavir de ne pas prendre plus de 25 mg de sildénafil par période de 48 heures (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### **4.4 Administration**

À prendre au besoin, environ de 30 à 60 minutes avant les relations sexuelles. Cela dit, 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 de SILDENAFIL doivent être avalés entiers avec de l'eau.

### **5 SURDOSAGE**

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

#### Traitement du priapisme

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

#### Protocoles de détumescence

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

Si la première méthode échoue, essayer la deuxième :

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

Si la deuxième méthode échoue, essayer la suivante :

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement**

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique/<br>teneur/<br>composition | Ingrédients non médicinaux  |
|-----------------------|---|---|
| Orale                 | Comprimés à 25 mg, à 50 mg et à 100 mg          | Amidon de maïs, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, FD&C bleu n°2/Laque d'aluminium carmin d'indigo, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, lactose monohydraté, lauryl sulfate de sodium, polyéthylèneglycol, povidone, et stéarate de magnésium. |

## Description

**25 mg** : Chaque comprimé de couleur bleue et de forme losange, biconvexe, pelliculés, portant l'inscription « SD » et « 25 » sur une face et rien sur l'autre, contient l'équivalent de 25 mg de sildénafil (sous forme de citrate de sildénafil). Disponible en bouteilles PEHD de 30 comprimés, et en plaquettes alvéolées de 4 et 6 comprimés.

**50 mg** : Chaque comprimé de couleur bleue et de forme losange, biconvexe, pelliculés, portant l'inscription « SD » et « 50 » sur une face et rien sur l'autre, contient l'équivalent de 50 mg de sildénafil (sous forme de citrate de sildénafil). Disponible en plaquettes alvéolées de 4 et 6 comprimés.

**100 mg** : Chaque comprimé de couleur bleue et de forme losange, biconvexe, pelliculés, portant l'inscription « SD » et « 100 » sur une face et rien sur l'autre, contient l'équivalent de 100 mg de sildénafil (sous forme de citrate de sildénafil). Disponible en plaquettes alvéolées de 4 et 6 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 chez les patients déjà atteints d'une maladie cardiovasculaire, incluant l'hypertension (TA >140/90). C'est pourquoi ces traitements, y compris 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 sildénafil chez les groupes de patients qui suivent. On doit donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit SILDENAFIL à ces patients.

- Patients qui ont subi un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral, ou qui ont présenté une arythmie pouvant entraîner la mort, au cours des 6 derniers mois
- Patients hypotendus (TA < 90/50 mmHg au repos) ou hypertendus (TA > 170/110 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'amorcer le traitement par le sildénafile. L'administration du sildénafile à une dose initiale réduite doit être envisagée. De plus, les professionnels de la santé 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 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 le sildénafile, dans le cadre des essais cliniques et du programme de pharmacovigilance. Ces manifestations, qui étaient parfois accompagnées d'acouphènes et d'étourdissements, coïncidaient dans le temps avec la prise d'inhibiteurs de la PDE5, y compris le sildénafile. 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 observés après la commercialisation](#) et [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#)). Les professionnels de la santé doivent recommander aux patients de cesser de prendre 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. 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 sévère perturbation du contrôle de la tension artérielle par le système nerveux autonome. Avant de prescrire le sildénafile à des patients présentant certaines maladies sous-jacentes, les professionnels de la santé devraient donc songer sérieusement au risque que pourraient engendrer ses effets vasodilatateurs, surtout lors de l'activité sexuelle.

Chez l'humain, le sildénafil, pris seul ou avec de l'acide acétylsalicylique, n'a aucun effet sur le temps de saignement. Des essais *in vitro* sur les plaquettes humaines indiquent que le sildénafil potentialise l'effet antiagrégant du nitroprussiate de sodium (substance qui libère du monoxyde d'azote). L'association d'héparine et du sildénafil a un effet additif sur le temps de saignement chez le lapin anesthésié, mais cette interaction n'a pas fait l'objet d'études chez l'homme (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

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

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

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

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

### **Fonction visuelle**

Les patients devraient cesser l'emploi d'inhibiteurs de la PDE5, y compris SILDENAFIL, et consulter sans tarder leur professionnel de la santé 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 SILDENAFIL, 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 de sildénafil chez des patients atteints de rétinite pigmentaire (dont une minorité souffre de troubles génétiques touchant les phosphodiésterases rétinienne). On doit donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit SILDENAFIL à ces patients (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Un faible pourcentage des patients présentent des troubles de la vision (p. ex., altération de la

discrimination des couleurs, hypersensibilité à la lumière, vision brouillée, douleur oculaire et rougeur oculaire) après la prise de sildénafil. Les patients qui subissent ces effets ne devraient pas conduire ni faire fonctionner de la machinerie lourde tant que ceux-ci persistent (voir [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 rapportés depuis la mise sur le marché du produit. On ignore si des problèmes de santé et d'autres facteurs ayant pu causer cette manifestation ont été signalés. Il est impossible de déterminer si cette manifestation est directement attribuable à l'administration de sildénafil, à de possibles facteurs de risque sous-jacents, à une combinaison de ces facteurs ou à d'autres facteurs. L'analyse de ces cas de 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 observés après la commercialisation](#)).

### **Fonction rénale**

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

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

### **Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes Fonction sexuelle**

Aucun cas de **priapisme** n'a été signalé pendant les essais cliniques. Toutefois, on a rapporté quelques cas d'érection prolongée (plus de 4 heures) et de priapisme (érection douloureuse persistant pendant plus de 6 heures) dans le cadre du programme de pharmacovigilance post-commercialisation 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 des déformations anatomiques de la verge (déviation 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.).

On n'a pas étudié l'innocuité ni l'efficacité de sildénafil en association avec d'autres inhibiteurs

de la PDE5, d'autres médicaments contenant du sildénafil et destinés au traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire ou d'autres traitements de la dysfonction érectile. De telles associations ne sont donc pas recommandées.

## **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 Populations particulières**

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

#### **7.1.3 Enfants**

L'emploi de 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 études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

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

Lors des essais comparatifs avec placebo, le taux d'abandon du traitement en raison des effets indésirables a été sensiblement le même parmi les patients qui ont pris du sildénafile (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 sildénafile ont été à peu près similaires. Dans les essais à dose fixe, l'incidence de certains effets a augmenté proportionnellement à la dose. Dans les essais à dose variable, qui reproduisent plus fidèlement le schéma posologique recommandé, les effets observés étaient de même nature que dans les essais à dose fixe.

Lorsque le sildénafile 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 sildénafile 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 |                      |
|------------------------------------|--|----------------------|
|                                    | Sildénafile<br>(n = 734)                       | Placebo<br>(n = 725) |
| Céphalées                          | 15,8 %   | 3,9 %                |
| Bouffées vasomotrices              | 10,5 %   | 0,7 %                |
| Dyspepsie                          | 6,5 %  | 1,7 %                |
| Congestion nasale                  | 4,2 %  | 1,5 %                |
| Infections des voies respiratoires | 4,2 %  | 5,4 %                |
| Symptômes grippaux                 | 3,3 %  | 2,9 %                |

|                               |       |       |
|-------------------------------|-------|-------|
| Infection des voies urinaires | 3,1 % | 1,5 % |
| Troubles de la vision*        | 2,7 % | 0,4 % |
| Diarrhée                      | 2,6 % | 1,0 % |
| Étourdissements               | 2,2 % | 1,2 % |
| Éruption cutanée              | 2,2 % | 1,4 % |
| Douleurs lombaires            | 2,2 % | 1,7 % |
| Arthralgie                    | 2,0 % | 1,5 % |

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

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

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

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 anorgasmie

Troubles vasculaires : troubles vasculaires cérébraux et thrombose cérébrale

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

#### Infarctus du myocarde et mortalité d'origine cardiovasculaire

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

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

Les effets indésirables qui ont été signalés par au moins 2 % des patients traités par le sildénafil suivant les recommandations (n = 9570) et à une fréquence supérieure à celle observée chez les témoins sous placebo (n = 7237) dans le cadre de 74 études cliniques comparatives avec placebo de phases II, III et IV menées à double insu avec répartition aléatoire ont été les céphalées, les bouffées vasomotrices, la dyspepsie, la congestion nasale et les étourdissements. Selon les données groupées de ces 74 études, la nature et la fréquence des effets indésirables qui ont été signalés par au moins 2 % des participants étaient comparables à celles des effets indésirables rapportés dans le cadre des 6 études à doses variables décrites dans le tableau 2.

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

Troubles cardiaques : palpitations, tachycardie;

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

Troubles de l'appareil digestif : nausées, sécheresse buccale, douleur abdominale haute, vomissements, reflux gastro-œsophagien, hypoesthésie buccale;

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

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité;

Infections et infestations : rhinite;

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

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

Troubles du système nerveux : syncope, somnolence;

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



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

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

Troubles vasculaires : bouffées vasomotrices, hypotension.

## **8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation**

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

### **Troubles du système cardiovasculaire**

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

Troubles des systèmes nerveux central et périphérique : crises convulsives; récurrence de crises convulsives et amnésie globale transitoire

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 muqueuses : syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse

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

œdème paramaculaire.

Des cas de perte soudaine, partielle ou totale, de l'audition, dont la survenue coïncidait dans le temps avec la prise d'inhibiteurs de la PDE5, y compris le sildénafile, ont été rapportés dans le cadre du programme de pharmacovigilance. Dans certains cas, des problèmes de santé et d'autres facteurs ayant pu causer cette manifestation ont été signalés et, souvent, les renseignements concernant le suivi médical étaient limités. Il est impossible de déterminer si la perte de l'audition est directement attribuable à la prise du sildénafile, 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 POUR LE PATIENT](#)).

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

Essais *in vitro* :

Le sildénafile est principalement métabolisé par les isoenzymes 3A4 (voie métabolique principale) et 2C9 (voie métabolique secondaire) du cytochrome P450 (voir [13 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Par conséquent, les inhibiteurs et les inducteurs de ces isoenzymes peuvent réduire ou augmenter, respectivement, la clairance du sildénafile.

Le sildénafile est un inhibiteur faible des isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 (CI50 > 150 mcM) du cytochrome P450. Étant donné que la concentration plasmatique maximale du

sildénafil est d'environ 1 mcM après son administration aux doses recommandées, il est peu probable que SILDENAFIL altère la clairance des substrats de ces isoenzymes.

Essais *in vivo* :

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

#### 9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

**Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

| Dénomination commune               | Source des données | Effet   | Commentaire clinique   |
|------------------------------------|--------------------|---|--|
| Acide acétylsalicylique            | EC                 | Sildénafil (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).  |  |
| Alphabloquants (p. ex. doxazosine) | EC                 | Dans le cadre de trois études portant sur des interactions médicamenteuses spécifiques, la doxazosine (4 ou 8 mg), un alphabloquant, a été administrée en concomitance avec le sildénafil (25, 50 ou 100 mg) à des patients atteints d'hyperplasie bénigne de la prostate dont l'état avait été stabilisé par la doxazosine. On a observé chez ces patients une | Chez certains patients traités par un alphabloquant, l'administration de sildénafil pourrait causer une hypotension symptomatique (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ). Certains alphabloquants ou antidépresseurs, comme le précise leur monographie, ont été associés à des cas de priapisme ou d'érections prolongées et douloureuses. |

|  |    |   |  |
|--|----|---|--|
|  |    | <p>réduction additionnelle moyenne de la tension artérielle en décubitus de 7/7, 9/5 et 8/4 mmHg ainsi qu'une réduction additionnelle moyenne de la tension artérielle en position debout de 6/6, 11/4 et 4/5 mmHg après l'administration de 25, 50 ou 100 mg de sildénafil, respectivement. Lorsque le sildénafil et la doxazosine ont été administrés de façon concomitante, on a signalé de rares cas d'hypotension orthostatique symptomatique. Les symptômes rapportés incluaient des étourdissements et une sensation d'ébriété, mais pas de syncope.</p> |  |
| <p>Antiacides (p. ex. hydroxyde de magnésium et d'aluminium)</p>   | EC | <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 <math>C_{max}</math>, la constante de la vitesse d'élimination ou la demi-vie subséquente du sildénafil. Le <math>T_{max}</math> 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)</p> | EC | <p>L'administration concomitante du sildénafil (100 mg) et d'amlodipine, à une dose de 5 mg ou de 10 mg, à des patients hypertendus a entraîné une réduction</p>  |  |

|  |  |  |
|--|--|--|
| <p>antihypertenseurs [à effet vasodilatateur ou à action centrale], antiadrénergiques, bloqueurs des canaux calciques et alphabloquants)</p> | <p>supplémentaire moyenne de 8 mmHg de la tension systolique et de 7 mmHg de la tension diastolique, en décubitus (voir <a href="#">10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE</a>).</p> <p>Parmi les participants aux essais déterminants sur le sildénafil figuraient des patients traités par plusieurs antihypertenseurs. 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. De plus, on n'a pas observé une fréquence plus élevée</p> |  |
|--|--|--|

|  |    |  |  |
|--|----|--|--|
|  |    | d'effets indésirables dans les sous-groupes de patients prenant deux antihypertenseurs et trois antihypertenseurs ou plus. Rien n'indique que le traitement par le sildénafil présente plus de risques chez ce type de patients (voir <a href="#">10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE</a> ). |  |
| 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 <sub>max</sub> de ce médicament.   |  |
| Substrats de la 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 la CYP2C9, ont été administrés en concomitance avec 50 mg de sildénafil.                                |  |
| Inducteurs CYP3A4 (p. ex. rifampine)                     | T  | On peut s'attendre à observer une diminution de la concentration plasmatique du sildénafil si on l'administre en association avec des inducteurs de la CYP3A4.   |  |
| Inhibiteurs de la CYP3A4 (p. ex.                         | EC | L'administration concomitante est  |  |

|   |   |  |
|---|---|--|
| <p>érythromycine, saquinavir, ritonavir, kétoconazole, itraconazole et cimétidine [un inhibiteur non spécifique des isoenzymes du cytochrome P450])</p> | <p>associée à une augmentation de la concentration plasmatique du sildénafil (voir <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a>, <a href="#">10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE</a>).</p> <p>L'administration d'une seule dose de 100 mg de sildénafil en association avec de l'érythromycine, un inhibiteur modéré de la CYP3A4, à l'état d'équilibre (soit après la prise de 500 mg, 2 f.p.j. pendant 5 jours) a entraîné une augmentation de 182 % de l'exposition totale au sildénafil (ASC).</p> <p>Lorsqu'on a administré le sildénafil à la dose recommandée à des sujets qui prenaient un inhibiteur puissant de la CYP3A4, la concentration maximale de sildénafil libre n'a pas 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</p> |  |
|---|---|--|

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | <p>d'équilibre (125 mg, 2 f.p.j.) et de sildénafile à l'état d'équilibre (80 mg, 3 f.p.j.) a entraîné une baisse de 62,6 % de l'ASC du sildénafile et une baisse de 55,4 % de sa C<sub>max</sub>. Le sildénafile a accru l'ASC du bosentan de 49,8 % et la C<sub>max</sub> de ce médicament de 42 %. L'administration concomitante d'inducteurs puissants de la CYP3A4, comme la rifampine, devrait entraîner une baisse plus marquée de la concentration plasmatique du sildénafile. La cimétidine (800 mg), un inhibiteur du cytochrome P450 et un inhibiteur non spécifique de la CYP3A4, a entraîné une augmentation de 56 % de la concentration plasmatique du sildénafile lorsqu'elle a été administrée en association avec sildénafile (50 mg) à des volontaires sains. Les analyses pharmacocinétiques réalisées lors des essais cliniques ont révélé une réduction de la clairance du sildénafile lorsque celui-ci était administré en association avec des inhibiteurs de la CYP3A4 (comme le kétoconazole, l'érythromycine, la cimétidine). Il faut</p> |  |
|--|--|--|



|   |           |   |  |
|---|-----------|---|--|
|   |           | <p>cependant préciser que l'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté chez ces patients.</p>   |  |
| <p>Inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. saquinavir et ritonavir)</p> | <p>EC</p> | <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 <math>C_{max}</math> 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 <math>C_{max}</math> du sildénafil (multiplication de la <math>C_{max}</math> par un facteur de 4) et de 1000 % de son ASC (multiplication de l'ASC par un facteur de 11). Après 24 heures, la concentration plasmatique du sildénafil se situait aux alentours de 200 ng/mL, alors qu'elle se chiffre à 5 ng/mL</p> |  |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  |  | <p>environ lorsque le sildénafil est administré seul. Ces données corroborent les effets marqués du ritonavir sur de nombreux substrats du cytochrome P450. Le sildénafil n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du ritonavir (voir <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</a>).</p> |  |
|--|--|--|--|

Légende : EC = étude clinique; T = théorique

#### Effets d'autres médicaments sur le sildénafil

Les données recueillies pendant les essais cliniques ont montré que la pharmacocinétique du sildénafil n'était pas modifiée par les inhibiteurs de la CYP2C9 (tolbutamide, warfarine, etc.), les inhibiteurs de la 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'ASC du métabolite actif, le N-déméthylsildénafil, a augmenté de 62 % lorsque des diurétiques de l'anse et des diurétiques d'épargne potassique étaient administrés en concomitance, et de 102 % dans le cas des bêtabloquants non spécifiques. On croit cependant que ces effets n'ont aucune répercussion sur le plan clinique.

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

### 9.5 Interactions médicament-aliment

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

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

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

SILDENAFIL 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 se traduit par une augmentation de la concentration de guanosine monophosphate cyclique (GMPc), substance qui provoque le relâchement des muscles lisses des corps caverneux et l'afflux de sang dans le pénis.

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

Des études *in vitro* ont permis de constater que le sildénafil a une affinité de 10 à 10 000 fois plus grande pour la PDE5 que pour les autres 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 thrombus plaquettaires *in vivo* et la vasodilatation périphérique *in vivo* (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

## 10.2 Pharmacodynamie

### Effets du sildénafil sur la tension artérielle (TA)

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

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

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

### Effets du sildénafil sur la réponse érectile

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

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

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

sildénafil, en association avec une exposition de 2 heures à une SSV, a été de 3 minutes, de 24 minutes et de 32 minutes, respectivement.

Le sildénafil augmente la capacité des couples à avoir des relations sexuelles (voir [14 ÉTUDES 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 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 sildénafil au moment d'un repas à teneur élevée en matières grasses a entraîné un ralentissement marqué de la vitesse d'absorption du médicament, qui s'est traduit par un allongement moyen de 60 minutes du  $T_{max}$  et une réduction moyenne de 29 % de la  $C_{max}$ . Concrètement, cela signifie que si le patient prend son médicament avec un repas à teneur élevée en matières grasses, l'effet se fera attendre plus longtemps. Par ailleurs, même si la quantité de médicament absorbé était moindre (diminution de l'ASC de 11 %), et que cette baisse était statistiquement significative, elle n'était pas d'importance clinique. La biodisponibilité relative du produit pris avec un repas plutôt qu'à jeun était de 89 % (IC à 90 %; 84 à 94 %) (voir [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 N-déméthylé présent dans la circulation se fixent tous les deux aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 96 %. Ce paramètre est indépendant de la concentration totale du médicament.

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

## 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-méthylpiperazine. L'affinité de ce métabolite pour les PDE est semblable à celle du sildénafil, et la puissance de son action inhibitrice sur la PDE5, *in vitro*, est équivalente à environ 50 % de celle de la molécule-mère. Sa concentration plasmatique correspond à environ 40 % de celle du sildénafil. Le dérivé N-déméthylé est également métabolisé, et sa demi-vie terminale est d'environ 4 heures.

## 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 particulières et états pathologiques

- **Personnes âgées** : Chez les volontaires sains âgés (65 ans et plus), on a observé une diminution de la clairance du sildénafil, laquelle s'est soldée par des concentrations plasmatiques de sildénafil et du métabolite actif N-déméthylé environ 90 % supérieures à celles obtenues chez des volontaires sains plus jeunes (18 à 45 ans). En raison de différences liées à l'âge dans le taux de fixation aux protéines plasmatiques, l'augmentation correspondante de la concentration plasmatique de la molécule libre était plus élevée d'environ 40 %.
- **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 pour l'âge ne présentant aucune hépatopathie, ce qui s'est traduit par une augmentation de l'ASC (de 85 %) et de la  $C_{max}$  (de 47 %). La pharmacocinétique du sildénafil n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

Étant donné que la clairance du sildénafil est réduite chez les personnes âgées (65 ans et plus) et chez les patients dont la fonction rénale ou hépatique est altérée, il est préférable d'amorcer le traitement à une dose de 25 mg. On peut ensuite faire passer celle-ci à 50 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 atteinte rénale légère ( $Cl_{cr}$  = 50 à 80 mL/min) ou modérée ( $Cl_{cr}$  = 30 à 49 mL/min), on n'a pas observé de différence par rapport à des volontaires sains quant à la pharmacocinétique de SILDENAFIL après l'administration d'une seule dose (50 mg) par voie orale. Par contre, chez des volontaires présentant une atteinte rénale sévère ( $Cl_{cr}$  < 30 mL/min), la clairance du sildénafil s'est avérée plus faible que chez des volontaires appariés pour l'âge ne présentant aucune

néphropathie, ce qui s'est traduit par une augmentation de l'ASC (de 100 %) et de la  $C_{\max}$  (de 88 %).

En outre, les valeurs de l'ASC et de la  $C_{\max}$  pour le métabolite N-déméthylé étaient nettement plus élevées, soit de 200 % et de 79 %, respectivement, chez les sujets accusant une atteinte rénale sévère, comparativement aux sujets dont la fonction rénale était normale.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

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

## **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

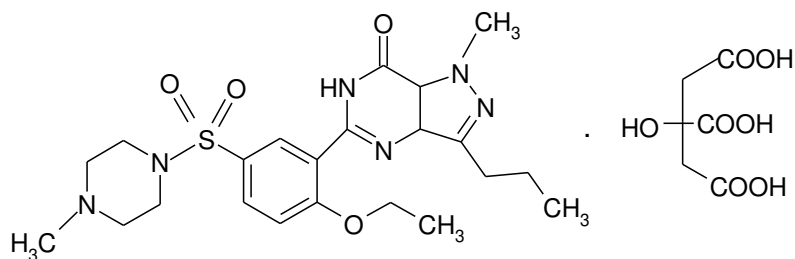
Sans objet.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

|                      |   |
|----------------------|---|
| Nom propre :         | citrate de sildénafil   |
| Nom chimique :       | 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate de 1-[[4-éthoxy-3-(1-méthyl-7-oxo-3-propyl-6,7 dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)phényl]sulfonyl]-4-méthylpiperazine |
| Formule moléculaire  | $C_{22}H_{30}N_6O_4S \cdot C_6H_8O_7$   |
| Masse moléculaire :  | 666,71 g/mol  |
| Formule développée : |   |



|                               |   |            |
|-------------------------------|---|------------|
| Propriétés physicochimiques : | Le citrate de sildénafil est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé. |            |
| pK <sub>a</sub> :             | protonation des amines tertiaires   | 6,53       |
|                               | déprotonation du groupement pyrimidrone   | 9,17       |
| Coefficient de partage :      | octanol/eau   | 2,7        |
| Solubilité (23 °C) :          | eau   | 3,5 mg/mL  |
|                               | HCl 1M  | 5,8 mg/mL  |
|                               | NaOH 1M   | 42,3 mg/mL |



## **14 ÉTUDES CLINIQUES**

### **14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude**

#### **Données démographiques et modalités d'étude**

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

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

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

### **14.2 Résultats de l'étude**

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

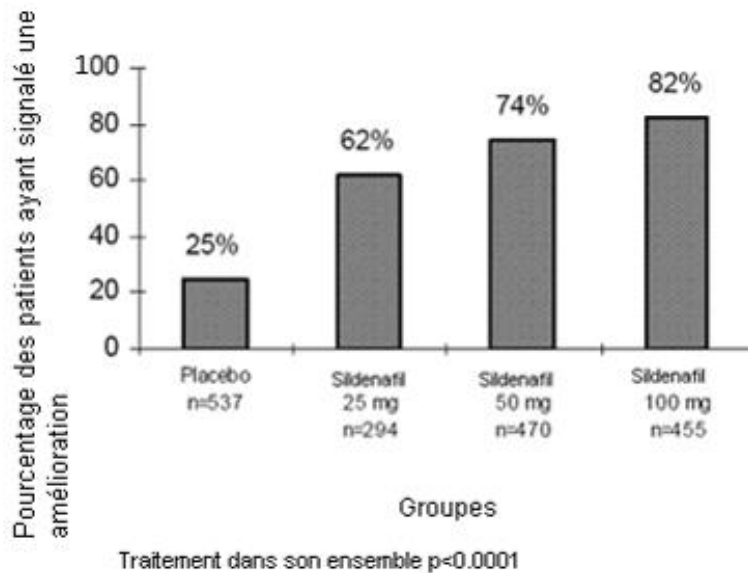


Figure 1 – Pourcentage des patients ayant signalé une amélioration de leurs érections

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

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

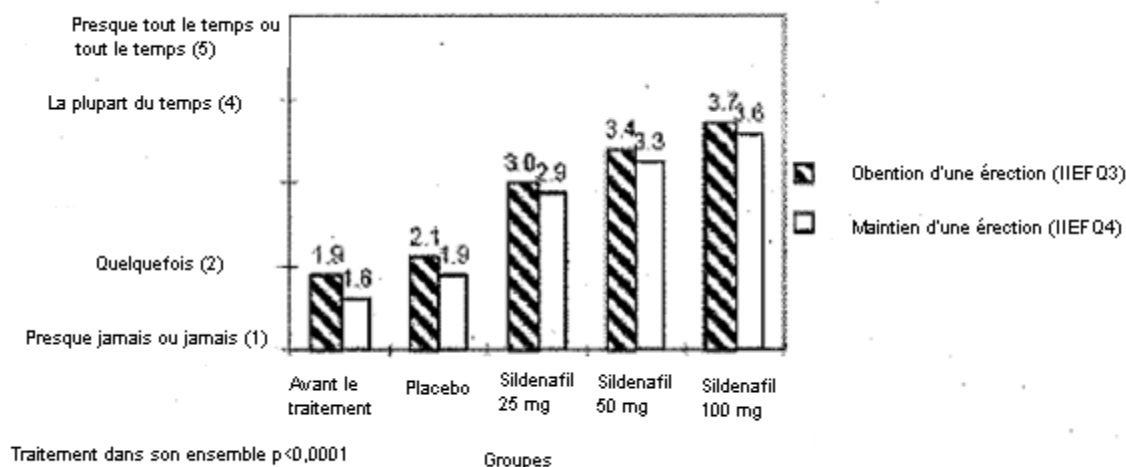


Figure 2 – Effet du sildénafil sur la capacité d’obtenir et de maintenir une érection suffisante pour les relations sexuelles

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

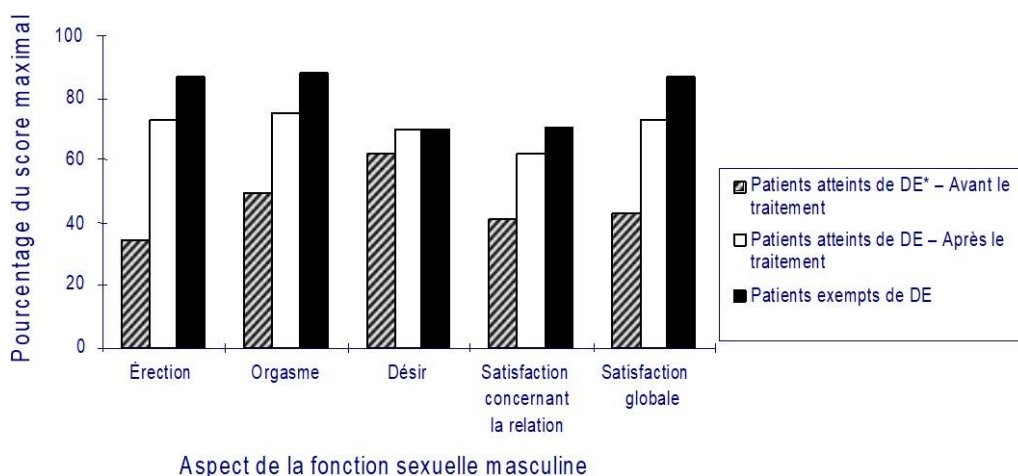


Figure 3 – Effet du sildénafil sur les aspects de la fonction sexuelle masculine

\* DE : dysfonction érectile

Le sildénafil augmente la capacité des couples à avoir des relations sexuelles. Ces dernières ont

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

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

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

### **Autres types de patients**

Dans tous les essais pris dans leur ensemble, le sildénafil a amélioré les érections chez 59 % des patients diabétiques et 43 % des patients ayant subi une prostatectomie radicale (contre 16 % et 15 %, respectivement, des patients de même type dans les groupes placebo).

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 sildénafil, contre 10 % de ceux qui ont pris un placebo.

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

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

### **Administration en association avec d'autres médicaments**

#### **Antihypertenseurs**

Une vaste étude multicentrique comparative avec placebo, menée à double insu après répartition aléatoire, avec doses variables (sildénafil jusqu'à 100 mg) et groupes parallèles, a été effectuée chez des hommes atteints de dysfonction érectile et d'hypertension artérielle (n =

568) et prenant deux antihypertenseurs ou plus (diurétiques, bêtabloquants, inhibiteurs de l'ECA ou bloqueurs des canaux calciques pour la plupart). Cinquante-huit pour cent des patients prenaient deux antihypertenseurs, et 42 % en prenaient trois ou plus, appartenant à des classes similaires. Les érections se sont améliorées chez 71 % des sujets dans le groupe sildénafil, comparativement à 18 % dans le groupe placebo; des relations sexuelles ont eu lieu dans 62 % des cas dans le groupe sildénafil, contre 26 % des cas dans le groupe placebo. La fréquence de tous les effets indésirables, y compris ceux pouvant être associés à de l'hypotension, a été comparable à celle observée chez d'autres types de patients. De plus, on n'a pas observé une fréquence plus élevée d'effets indésirables dans les sous-groupes de patients prenant deux antihypertenseurs et trois antihypertenseurs ou plus. Rien n'indique que le traitement par le sildénafil présente plus de risques chez ce type de patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de bioéquivalence, croisée à deux bras, à l'insu, randomisée, à dose unique, des comprimés de SILDENAFIL 100 mg (Pharmascience Inc.), et des comprimés de VIAGRA<sup>MD</sup> 100 mg (Pfizer Canada inc.) a été menée auprès de 26 sujets mâles en bonne santé à jeun. Les données pharmacocinétiques calculées pour les comprimés de SILDENAFIL à 100 mg et pour les comprimés de VIAGRA<sup>MD</sup> à 100 mg sont présentées dans le tableau ci-dessous :

#### SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

| Sildénafil<br>(1 x 100 mg)<br>Moyenne géométrique<br>Moyenne arithmétique (CV %) |                              |                              |                                       |                               |
|--|------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| Paramètre  | Test <sup>1</sup>            | Référence <sup>2</sup>       | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance (90%) |
| ASC <sub>T</sub><br>(ng·h/mL)  | 1 267,67<br>1 369,25 (40,41) | 1 291,07<br>1 372,50 (36,43) | 98,2                                  | 91,2 – 105,7                  |
| ASC <sub>i</sub><br>(ng·h/mL)  | 1 301,71<br>1 405,50 (40,35) | 1 335,94<br>1 417,98 (36,89) | 97,4                                  | 90,8 – 104,6                  |
| C <sub>max</sub><br>(ng/mL)  | 382,56<br>421,25 (48,21)     | 404,30<br>446,82 (51,88)     | 94,6                                  | 81,0 – 110,5                  |
| T <sub>max</sub> <sup>3</sup><br>(h)   | 1,00<br>(0,500 – 4,00)       | 0,759<br>(0,500 – 2,50)      |                                       |                               |
| T <sub>½</sub> <sup>4</sup><br>(h)   | 3,13 (34,92)                 | 3,62 (44,50)                 |                                       |                               |

<sup>1</sup> SILDENAFIL (citrate de sildénafil) comprimés, 100 mg (Pharmascience inc.)

<sup>2</sup> VIAGRA<sup>MD</sup> (citrate de sildénafil) comprimés, 100 mg (Pfizer Canada inc.), Canada.

<sup>3</sup> Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

<sup>4</sup> Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité à long terme chez la souris :

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

| Espèce   | Voie              | Dose<br>mg/kg/<br>jour | Nombre<br>d'animaux<br>par dose | Durée  | Observations  |
|--|-------------------|------------------------|---------------------------------|--------|---|
| <b>Étude exploratoire de 3 mois sur l'administration du produit par voie orale (gavage) à des souris (94101)</b> |                   |                        |                                 |        |   |
| CD1  | Orale<br>(gavage) | 20<br>40<br>100        | 10/sexe                         | 3 mois | <p>L'exposition au sildénafil et à son métabolite, UK-103,320, a été comparable chez les mâles et les femelles, et s'est accrue de façon plus marquée qu'on aurait pu le prévoir d'après l'augmentation de la dose. Un animal sur 20 est mort des suites du traitement dans chacun des groupes posologiques suivants : 40 et 100 mg/kg. La mort a été causée par une dilatation gastro-intestinale marquée, laquelle a été associée à plusieurs signes cliniques, notamment de la dyspnée ou une tuméfaction abdominale. Au sein de ces groupes, quelques survivants ont présenté une tuméfaction abdominale légère et transitoire.</p> <p>Au cours de la présente étude, la DSENO a été de 20 mg/kg, les doses plus élevées ayant provoqué la mort et causé une dilatation gastro-intestinale.</p> |



## Toxicité à long terme chez le rat

| Espèce  | Voie           | Dose mg/kg/jour  | Nombre d'animaux par dose | Durée    | Observations   |
|---|----------------|------------------|---------------------------|----------|--|
| <b>Étude de détermination des doses limites d'une durée de 10 jours sur l'administration du produit par voie orale à des rats (90080)</b> |                |                  |                           |          |  |
| Sprague-Dawley  | Orale (gavage) | 50<br>150<br>500 | 5/sexe                    | 10 jours | <p>La mesure de la concentration plasmatique du sildénafil et de son métabolite, UK-103,320, a révélé que les femelles étaient exposées principalement au médicament, alors que les mâles étaient exposés davantage au métabolite qu'à la molécule inchangée. Quant à la concentration de UK-95,340, elle se trouvait généralement sous le seuil d'évaluation (30 ng/mL). Plus la dose était élevée, plus l'exposition était marquée, mais cette relation n'était toutefois pas linéaire. Une femelle sur 5 est morte après avoir reçu la deuxième dose de 500 mg/kg sans que l'on puisse déterminer la cause de la mort. Chez les animaux soumis à l'évaluation de la concentration plasmatique du médicament, 1 rat sur 10 (150 mg/kg) et 2 rats sur 10 (500 mg/kg) sont morts après avoir reçu la première ou la deuxième dose. Comme la mort est survenue après les prélèvements sanguins, on n'a pas pris les animaux en compte dans l'analyse de la mortalité. On a observé une réduction de la consommation alimentaire, du 1er au 4e jour, chez les mâles ayant reçu les doses intermédiaire et élevée ainsi que chez toutes les femelles traitées. Une diminution proportionnelle à la dose des triglycérides plasmatiques s'est produite chez les mâles, tandis qu'une hausse du cholestérol plasmatique a été observée chez les femelles ayant reçu la dose élevée. La teneur du sang en urée s'est accrue chez les mâles traités par les doses intermédiaire et élevée de même que dans les 3 groupes de femelles. Le poids relatif du cœur a subi une légère hausse chez les mâles ayant reçu la dose élevée. Quant au poids des reins et du foie, il a progressé chez les femelles soumises aux doses intermédiaire et élevée ainsi que chez les mâles traités par la dose élevée. L'accroissement du poids hépatique s'est accompagné d'une hypertrophie centrolobulaire. Chez les femelles, on a relevé des altérations des paramètres érythrocytaires; celles-ci évoquent une diminution des érythrocytes circulants chez les animaux des 3 groupes posologiques et certains signes de régénération chez les sujets soumis à la dose élevée. Par ailleurs, on a observé une augmentation des leucocytes chez les femelles traitées par la dose intermédiaire et chez les animaux des 2 sexes ayant reçu la forte dose. Les altérations associées à la dose de 50 mg/kg ont été considérées comme négligeables.</p> <p>Au cours de la présente étude, la DSENO s'est établie à 150 mg/kg, la dose de 500 mg/kg s'étant révélée létale.</p> |

| Espèce   | Voie              | Dose<br>mg/kg/<br>jour | Nombre<br>d'animaux<br>par dose | Durée  | Observations  |
|--|-------------------|------------------------|---------------------------------|--------|---|
| <b>Étude de 1 mois sur l'administration du produit par voie orale à des rats (90143)</b> |                   |                        |                                 |        |   |
| Sprague-Dawley   | Orale<br>(gavage) | 10<br>45<br>200        | 10/sexe                         | 1 mois | <p>Si la concentration plasmatique du sildénafil était plus élevée chez les femelles que chez les mâles, la concentration du métabolite, soit UK-103,320, était, pour sa part, plus forte chez les mâles que chez les femelles. Ainsi, les femelles ont été principalement exposées à la molécule inchangée et les mâles, à une quantité comparable de la forme inchangée et du métabolite. Ces données indiquent que la N-déméthylation du sildénafil aboutissant à la formation de UK-103,320 constitue une voie de biotransformation importante du sildénafil chez le rat mâle. En général, la concentration de UK-95,340 se situait sous le seuil d'évaluation (30 ng/mL).</p> <p>Une des femelles traitées par la dose élevée, chez laquelle on devait mesurer la concentration plasmatique du médicament, est morte après avoir reçu la première dose, mais avant le prélèvement sanguin. Seuls quelques animaux soumis à la dose élevée ont présenté des signes cliniques, à savoir des larmoiments sanguinolents et la fermeture des paupières. On a noté un léger accroissement de la consommation d'eau et d'aliments, en règle générale chez les groupes traités par la dose intermédiaire ou forte. Chez les femelles ayant reçu la dose intermédiaire ou élevée et, dans une moindre mesure, chez les mâles soumis à la forte dose, on a également observé une faible diminution, proportionnelle à la dose, des érythrocytes circulants, accompagnée de signes de régénération. Par ailleurs, on a noté une polynucléose neutrophile modérée chez les mâles traités par la dose élevée et une lymphocytose modérée chez les femelles ayant reçu les doses intermédiaire et forte. Parmi les altérations du chimisme plasmatique survenues chez les animaux traités par la dose élevée, citons l'augmentation de l'urée, la diminution des triglycérides (mâles) et la hausse du cholestérol (femelles); toutefois, les valeurs sont demeurées dans les limites de la normale. Les doses de 45 et de 200 mg/kg ont été associées à une augmentation du poids hépatique et à une hypertrophie centrolobulaire chez les 2 sexes. On a décelé une hypertrophie de la zone glomérulée des surrénales chez les mâles traités par la forte dose et chez les femelles ayant reçu les doses intermédiaire et élevée. Une hypertrophie de la vésicule thyroïdienne s'est manifestée chez les sujets des 2 sexes soumis à la dose élevée. De plus, une artérite mésentérique a été mise au jour chez 2 mâles ayant reçu la dose intermédiaire et chez 1 mâle traité par la dose élevée, mais on a estimé que cette altération n'était pas liée au traitement. Au cours de la présente étude, la DSENO a été de 45 mg/kg.</p> |

**Étude exploratoire de 28 jours sur l'administration du produit par voie orale à des rats (94085)**

|                |                |                |                     |             |  |
|----------------|----------------|----------------|---------------------|-------------|--|
| Sprague-Dawley | Orale (gavage) | 0<br>60<br>120 | 10 mâles/<br>groupe | 28<br>jours | <p>Un laboratoire contractuel a dû mettre fin à une étude de cancérogenèse de 2 ans qu'il menait chez le rat (étude 911 / 002) au moyen de doses de 1,5, de 5 et de 60 mg/kg de citrate de sildénafil, et ce, en raison d'imprévus constatés à la troisième et à la quatrième semaines chez les mâles traités par la dose élevée, à savoir un taux de mortalité particulièrement important et des effets toxiques sévères. On s'est livré à une étude exploratoire en vue de confirmer que le sildénafil administré au laboratoire n'était pas à l'origine des intoxications sévères.</p> <p>Les seules manifestations liées au traitement étaient une légère augmentation, proportionnelle à la dose, du poids du foie et des reins, et, probablement, une faible baisse du gain pondéral. Fait à noter, aucun animal n'est mort pendant cette étude exploratoire, ce qui vient confirmer les résultats des études antérieures relatifs aux doses de 200 mg/kg ou moins et infirmer ceux qu'a obtenus le laboratoire contractuel. Par suite de ces travaux, on a montré que les morts enregistrées pendant l'étude de cancérogenèse (étude 911 / 002) étaient imputables non pas au sildénafil, mais bien à un composé cytotoxique produit par une autre entreprise et administré en concomitance avec notre produit. L'étude de cancérogenèse confiée au laboratoire contractuel a donc été déclarée invalide.</p> |
|----------------|----------------|----------------|---------------------|-------------|--|

| Espèce  | Voie           | Dose mg/kg/jour | Nombre d'animaux par dose | Durée  | Observations   |
|---|----------------|-----------------|---------------------------|--------|--|
| <b>Étude sur le lien entre l'induction des enzymes hépatiques et la clairance de la thyroxine chez le rat (96010)</b> |                |                 |                           |        |  |
| Sprague-Dawley  | Orale (gavage) | 200             | 10 femelles               | 1 mois | <p>Par suite de la découverte d'une hypertrophie de la vésicule thyroïdienne chez le rat, on a réalisé une étude sur cet animal afin de déterminer s'il y avait un lien entre l'induction des enzymes hépatiques et l'hypertrophie thyroïdienne. Pendant 29 jours, on a administré, par voie orale, des doses de citrate de sildénafil de 200 mg/kg à 2 groupes de 10 rates et l'excipient seulement à 2 groupes témoins. On a évalué la clairance de la thyroxine exogène chez un groupe soumis au traitement actif et un groupe témoin. Chez l'autre groupe traité et les autres témoins, on a mesuré le taux plasmatique de l'hormone thyroïdienne (TSH) et des hormones thyroïdiennes, on s'est livré à un examen histopathologique du foie et de la thyroïde, et on a évalué l'activité hépatique de l'UDP- glucuronyl transférase (UDPGT).</p> <p>Le traitement a provoqué la mort de 2 animaux sur 20, les 2e et 3e jours. Chez les sujets traités, on a noté une augmentation des poids hépatique et thyroïdien, associée à une hypertrophie centrolobulaire minime du foie et à une hypertrophie cellulaire de la vésicule thyroïdienne. Par ailleurs, l'activité de l'UDPGT hépatique s'est intensifiée, et le taux de TSH s'est accru tandis que celui des hormones T3 et T4 a diminué. Enfin, la clairance de la thyroxine exogène a augmenté chez les animaux traités.</p> <p>Compte tenu de ces résultats, il y a lieu de croire que l'hypertrophie thyroïdienne consécutive à l'administration de sildénafil à des rats a été provoquée par l'induction de l'UDPGT hépatique, laquelle a occasionné une intensification de la clairance des hormones thyroïdiennes, ce qui a conduit à une hausse compensatoire du taux plasmatique de TSH et à une stimulation de la thyroïde.</p> |

### Étude de 6 mois sur l'administration du produit par voie orale à des rats (91098)

|                |                |               |         |        |   |
|----------------|----------------|---------------|---------|--------|---|
| Sprague-Dawley | Orale (gavage) | 3<br>12<br>60 | 20/sexe | 6 mois | <p>La mesure de la concentration du médicament et de son métabolite dans le plasma a montré que les femelles étaient exposées surtout au sildénafil, alors que les mâles étaient exposés presque exclusivement au métabolite. Aucune mort liée au traitement n'a été signalée. Des larvoiements sanguinolents ont été observés au sein des 3 groupes traités. La faible dose et la dose intermédiaire – quoique dans une moindre mesure – ont amené une augmentation du gain pondéral et de la consommation alimentaire. On a noté une tendance à la baisse du gain pondéral chez les animaux ayant reçu la forte dose, mais on n'a pu confirmer hors de tout doute l'existence d'un lien avec le composé à l'étude. Chez les sujets soumis à la dose élevée, la teneur du plasma en bilirubine et en triglycérides a diminué, alors que sa teneur en urée, en protéines totales et en cholestérol s'est accrue. Ces constatations laissent supposer que la substance a agi sur le métabolisme hépatique. L'augmentation du poids hépatique associée à une légère hypertrophie centrolobulaire témoigne d'une réaction d'adaptation. On a décelé une hypertrophie thyroïdienne chez les animaux des 2 sexes traités par la dose élevée ainsi que chez les mâles ayant reçu la dose intermédiaire, mais la manifestation était moins fréquente chez ces derniers. On estime que cette modification résulte d'une clairance hépatique accrue des hormones thyroïdiennes. En effet, bien que ni ces hormones, ni leur clairance hépatique, n'aient été évaluées dans le cadre de la présente étude, une altération de ces paramètres a été mise en lumière dans une étude exploratoire (étude 96010). On a noté une hypertrophie de la zone glomérulée de la surrénale dans les groupes ayant reçu les doses intermédiaire et élevée; cet effet, dont la fréquence était liée à la dose, s'est accompagné d'un accroissement du poids de la glande chez les sujets traités par la dose de 60 mg/kg.</p> <p>Au cours de la présente étude, la DSENO s'est établie à 60 mg/kg.</p> |
|----------------|----------------|---------------|---------|--------|---|

**Étude de détermination des doses limites d'une durée de 13 jours sur l'administration du produit par voie intraveineuse à des rats (90139)**

|                |      |                |        |             |   |
|----------------|------|----------------|--------|-------------|---|
| Sprague-Dawley | i.v. | 2,5<br>5<br>10 | 5/sexe | 13<br>jours | Aucun animal n'est mort pendant le traitement. Le seul signe clinique observé a été une rougeur passagère des oreilles chez quelques animaux traités, plus précisément chez les mâles qui avaient reçu la dose élevée. Au cours de la présente étude, la DSENO a été de 10 mg/kg. |
|----------------|------|----------------|--------|-------------|---|

**Étude de 1 mois sur l'administration du produit par voie intraveineuse à des rats (91044)**

|                |      |               |         |           |   |
|----------------|------|---------------|---------|-----------|---|
| Sprague-Dawley | i.v. | 0,5<br>2<br>4 | 10/sexe | 1<br>mois | On n'a noté aucune modification liée à la substance étudiée chez les sujets traités par les doses de 0,5 et de 2 mg/kg. Chez les animaux auxquels on a injecté la dose de 4 mg/kg, la fréquence et la gravité de la légère inflammation myocardique observée ont été à peine plus marquées que dans le groupe placebo; quant au lien avec le traitement, on ne peut l'établir avec certitude. Lors de la présente étude, la DSENO a été de 2 mg/kg. |
|----------------|------|---------------|---------|-----------|---|

## Toxicité à long terme chez le chien

| Espèce  | Voie              | Dose<br>mg/kg/<br>jour | Nombre<br>d'animaux<br>par dose | Durée       | Observations   |
|---|-------------------|------------------------|---------------------------------|-------------|--|
| <b>Étude de détermination des doses limites d'une durée de 10 jours sur l'administration du produit par voie orale à des chiens (90081)</b> |                   |                        |                                 |             |  |
| Beagle  | Orale<br>(gavage) | 10<br>30<br>100        | 1 mâle<br>2 femelles            | 10<br>jours | La concentration plasmatique du sildénafil et de UK-103,320 a été comparable chez les mâles et les femelles, et proportionnelle à la dose; toutefois, chez les animaux ayant reçu la dose élevée, la concentration du produit était moins élevée que la valeur attendue. La proportion de UK-103,320 par rapport à celle du sildénafil n'a varié que très légèrement (de 18 à 24 %) dans l'éventail posologique étudié; on n'a donc pas décelé de signe de saturation de cette voie métabolique. La concentration de UK-95,340 a généralement été inférieure au seuil d'évaluation (30 ng/mL). Des vomissements et du ptyalisme se sont produits par suite de l'administration de la dose de 100 mg/kg, et des 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 été associées à une augmentation de la fréquence cardiaque, probablement attribuable aux propriétés vasodilatatrices du composé. La réduction des espaces PQ et QT de l'ECG observée lors de l'administration des doses précitées s'explique par les variations de la fréquence cardiaque. On a décelé une progression modérée du cholestérol plasmatique chez 2 animaux traités par la forte dose, mais la portée toxicologique de cette hausse a été jugée négligeable. Chez une femelle soumise à la dose élevée, on a mis en évidence une artérite touchant un rameau coronarien, mais extérieure à la paroi artérielle. Toutefois, on estime qu'il s'agit là d'une manifestation fortuite vu ses caractéristiques morphologiques et la fréquence de ce problème chez les beagles de notre laboratoire. Lors de la présente étude, la DSENO a été de 100 mg/kg. |
| <b>Étude de 1 mois sur l'administration du produit par voie orale à des chiens (90125)</b>  |                   |                        |                                 |             |  |

| Espèce | Voie           | Dose mg/kg/jour | Nombre d'animaux par dose | Durée  | Observations  |
|--------|----------------|-----------------|---------------------------|--------|---|
| Beagle | Orale (gavage) | 5<br>20<br>80   | 3/sexe                    | 1 mois | Les chiens ont été exposés à une concentration de sildénafil et de UK-103,320 proportionnelle à la dose, sauf dans le cas de la forte dose, qui a donné lieu à un taux moins élevé que prévu. La proportion de UK-103,320 par rapport à celle du sildénafil n'a varié que très légèrement (de 15 à 19 %) dans l'éventail posologique étudié; on n'a donc pas décelé de signe de saturation de cette voie métabolique. La concentration de UK-95,340 a généralement été inférieure au seuil d'évaluation (30 ng/mL). Les doses intermédiaire et élevée ont causé des vomissements et un ptyalisme transitoire, réactions dont l'incidence a cependant été faible. Par ailleurs, on a relevé une incidence modérée de selles molles et aqueuses par suite de l'administration de toutes les doses. Aucune altération constante de la tension artérielle n'a été décelée, mais la fréquence cardiaque s'est accrue chez les animaux traités par les doses de 20 et de 80 mg/kg. Cette augmentation de la fréquence cardiaque a eu des répercussions prévisibles sur l'ECG, à savoir une amplification de l'onde P et une diminution des espaces PQ et QT. La dose élevée a amené une augmentation modérée du cholestérol plasmatique. On a noté, enfin, une légère artérite coronarienne chez un animal ayant reçu la forte dose, mais on n'a pas estimé que cette manifestation était liée au traitement, vu ses caractéristiques morphologiques et la fréquence élevée de ce problème chez les beagles de notre laboratoire. Lors de la présente étude, la DSENO s'est établie à 80 mg/kg. |

**Étude de 6 mois sur l'administration du produit par voie orale à des chiens (91099)**

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



|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  | précitée. Il est probable que l'administration de la dose élevée ait contribué à faire sortir ce trouble de sa latence. Dans la présente étude, la DSENO a été de 15 mg/kg, puisque les doses plus élevées ont déclenché l'artérite juvénile idiopathique. |
|--|--|--|--|--|--|

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

|  |      |                    |        |        |   |
|--|------|--------------------|--------|--------|---|
|  |      |                    |        |        | liée au traitement n'a été relevée par suite de l'administration de la dose de 2,5 mg/kg. Dans la présente étude, la DSENO a été de 10 mg/kg. |
| <b>Étude de 1 mois sur l'administration du produit par voie intraveineuse à des chiens (91041)</b> |      |                    |        |        |   |
| Beagle   | i.v. | 0<br>0,5<br>2<br>4 | 3/sexe | 1 mois | Le traitement n'a provoqué aucun effet indésirable. La DSENO s'est donc établie à 4 mg/kg.  |

### Cancérogénicité et génotoxicité :

Le sildénafil n'a pas montré de pouvoir cancérigène quand on l'a administré à des rats pendant 24 mois à des doses ayant entraîné une exposition générale (ASC) au sildénafil de 110 et de 146 fois supérieure, respectivement, chez le rat mâle (sildénafil libre et ses principaux métabolites) et femelle (sildénafil libre). L'exposition obtenue chez l'humain à la dose recommandée de 20 mg 3 f.p.j. n'a pas révélé de pouvoir cancérigène chez la souris quand on a administré le sildénafil sur une période de 18 à 21 mois à des doses allant jusqu'à la dose maximale tolérée de 10 mg/kg/jour, soit environ 1,1 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m<sup>2</sup>.

On a soumis le sildénafil à une série complète d'épreuves visant à en déceler le pouvoir génotoxique. Le sildénafil n'a affiché aucun pouvoir mutagène lors d'épreuves *in vitro* pratiquées sur des cellules bactériennes et mammaliennes, ni de pouvoir clastogène lors d'épreuves effectuées *in vitro* et *in vivo*.

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

| Espèce   | Voie           | Dose mg/kg/jour | Nombre d'animaux par dose | Durée    | Observations  |
|--|----------------|-----------------|---------------------------|----------|---|
| <b>Étude de pharmacocinétique chez le rat (94067)</b>  |                |                 |                           |          |   |
| Sprague-Dawley   | Orale (gavage) | 60              | 5/sexe                    | 14 jours | On s'est livré à la présente étude afin d'évaluer la quantité du composé à laquelle sont exposés les rats en 24 heures. La concentration plasmatique du sildénafil a été plus élevée chez les femelles que chez les mâles, alors que celle du métabolite, UK-103,320, a été plus élevée chez les mâles que chez les femelles. |
| <b>Étude de toxicité et de cancérogenèse sur l'administration du produit par voie orale à des souris (95007)</b> |                |                 |                           |          |   |

|     |                   |               |         |  |  |
|-----|-------------------|---------------|---------|--|--|
| CD1 | Orale<br>(gavage) | 3<br>10<br>30 | 55/sexe | 3 et 10 mg :<br>mâles :<br>649 j<br>femelles : 558 j<br>30 mg :<br>mâles : 453 j<br>femelles : 404 j | <p>L'exposition à la molécule-mère et au métabolite produit par déméthylation, soit UK-103,320, s'est révélée proportionnelle à la dose. Le traitement a conduit à une hausse de la mortalité et, de ce fait, à un abrégement de la survie et à une diminution du nombre de survivants.</p> <p>La dose intermédiaire a produit un effet marqué chez les femelles, et la dose élevée a eu pareil effet chez les animaux des 2 sexes. À la fin de l'étude, le pourcentage de survivants était légèrement moins élevé chez les mâles traités par la dose intermédiaire. En raison du taux de survie plus faible enregistré au sein des groupes soumis aux doses intermédiaire et élevée, on a décidé de procéder à des sacrifices en cours d'étude. Ainsi, lorsque le taux de survie a atteint environ 20 % dans le groupe traité par la dose élevée, on a sacrifié les survivants (au 405e jour dans le cas des femelles et au 454e jour pour ce qui est des mâles). Lorsque le taux de survie a atteint environ 20 % dans le groupe soumis à la dose intermédiaire, on a sacrifié les témoins et les animaux traités par les doses faible et intermédiaire (au 559e jour dans le cas des femelles et au 650e jour pour ce qui est des mâles). La mort subite de certains animaux, notamment les mâles traités par la dose élevée (40 %), a été précédée d'un œdème abdominal ou de dyspnée. Les morts subites liées au traitement ont été causées par une dilatation gastro-intestinale et par un traumatisme de gavage. Les morts que les examens macroscopiques ou histopathologiques n'ont pas permis d'expliquer ont été plus nombreuses chez les animaux ayant reçu les doses intermédiaire et élevée que chez les témoins. En outre, les mâles et les femelles traités par la dose élevée avaient tendance à perdre du poids par rapport aux témoins (10 et 18 %, respectivement). Par ailleurs, on a constaté une chute du poids corporel chez la plupart des animaux morts prématurément, laquelle s'est révélée plus prononcée chez les femelles traitées par les doses intermédiaire et forte. Le traitement n'a pas donné lieu à une incidence accrue de lésions néoplasiques. Enfin, l'incidence des lésions non néoplasiques était comparable, parmi les témoins et les groupes traités, chez les animaux morts lors des sacrifices intérimaires et final.</p> <p>En conclusion, les doses de 10 et de 30 mg/kg ont donné lieu à des signes de toxicité, soit essentiellement à un accroissement de la mortalité proportionnel à la dose. Deux des animaux ayant reçu la dose de 3 mg/kg sont morts des suites d'une dilatation gastro-intestinale; toutefois, on n'a pas noté d'effet sur la mortalité au sein du groupe. Aucun effet cancérogène n'a été observé, quelle qu'ait été la dose.</p> |
|-----|-------------------|---------------|---------|--|--|

**Étude de toxicité et de cancérogenèse d'une durée de 24 mois sur l'administration du produit par voie orale à des rats (94092)**

|                |                |                |         |            |  |
|----------------|----------------|----------------|---------|------------|--|
| Sprague-Dawley | Orale (gavage) | 1,5<br>5<br>60 | 60/sexe | 24<br>mois | <p>La concentration plasmatique de sildénafil et de UK-103,320 à laquelle les rats ont été exposés s'est révélée proportionnelle à la dose. Les mâles ont été exposés principalement à UK-103,320 et les femelles, à la molécule inchangée. Dans l'ensemble, l'exposition au médicament et au métabolite a été plus marquée chez les femelles.</p> <p>Aucun animal n'est mort à cause du traitement. Au terme de l'étude, le taux de survie oscillait entre 18 et 42 % chez les mâles et entre 15 et 25 % chez les femelles.</p> <p>Les animaux traités par la forte dose ont subi une perte de poids par rapport aux témoins. Une baisse transitoire du poids corporel a également été observée chez les femelles soumises à la dose intermédiaire. Par ailleurs, on a noté une diminution de la bilirubine plasmatique proportionnelle à la dose, laquelle découle selon nous de l'induction enzymatique que provoque le composé. Chez les mâles ayant reçu la dose élevée, on a observé une incidence accrue d'altérations prolifératives de la thyroïde, essentiellement liées à une hyperplasie des cellules vésiculaires. À notre avis, ces changements résultent d'un renouvellement accéléré des hormones thyroïdiennes, lui-même occasionné par l'induction des enzymes hépatiques, et ne revêtent donc aucune pertinence chez l'être humain.</p> <p>Ainsi, la dose de 60 mg/kg a été associée à une baisse du poids corporel pertinente sur le plan toxicologique et à un accroissement des altérations prolifératives de la vésicule thyroïdienne chez les mâles. Quant à la dose de 5 mg/kg, elle n'a amené qu'une diminution irrégulière du poids corporel des femelles. Aucun effet n'a été observé par suite de l'administration de la dose de 1,5 mg/kg. Le sildénafil n'a pas affiché de pouvoir cancérigène.</p> |
|----------------|----------------|----------------|---------|------------|--|

**Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

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

Chez le rat non gravide, l'ASC à cette dose était environ 24 fois supérieure à l'ASC de sildénafil libre relevée chez l'humain.

| Espèce  | Voie           | Dose mg/kg/jour | Nombre d'animaux par dose | Durée   | Observations  |
|---|----------------|-----------------|---------------------------|---|---|
| <b>Étude sur la toxicité maternelle du produit administré par voie orale à des rats (92020)</b>   |                |                 |                           |   |   |
| Sprague-Dawley  | Orale (gavage) | 10<br>50<br>200 | 7 femelles                | Du 6e au 17e jour de gestation  | <p>On n'a relevé des altérations hématologiques, biochimiques (plasmatiques) et pathologiques que chez les rates ayant reçu 200 mg/kg. Les manifestations hématologiques ont pris la forme d'une baisse modérée de l'hémoglobine, des érythrocytes et de l'hématocrite, accompagnée d'une hausse de l'indice moyen de distribution érythrocytaire. La seule variation du chimisme plasmatique observée a été une diminution du taux moyen des triglycérides. Enfin, on a noté, lors de l'examen pathologique, une légère augmentation du poids hépatique accompagnée d'une hypertrophie centrolobulaire du foie. Par ailleurs, la dose de 200 mg/kg a été associée à une baisse du poids fœtal moyen chez les mâles. Le poids corporel moyen des fœtus mâles dont la mère a reçu la dose de 10 ou de 50 mg/kg et des fœtus femelles de tous les groupes posologiques s'est révélé comparable à celui des fœtus témoins.</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> |
| <b>Étude sur l'effet d'un traitement par voie orale sur la fertilité et le développement embryonnaire jusqu'à l'implantation chez le rat (94081)</b>                  |                |                 |                           |   |   |
| Sprague-Dawley  | Orale (gavage) | 3<br>12<br>60   | 20/sexe                   | <p>Mâles : de la 9e semaine avant l'accouplement au 20e jour de gestation</p> <p>Femelles : de la 2e semaine avant l'accouplement au 6e jour de gestation</p> | <p>Le traitement n'a eu aucun effet indésirable sur la fertilité des animaux, quel qu'ait été leur sexe. En outre, on n'a relevé aucun signe de toxicité maternelle, embryonnaire ni fœtale. La seule manifestation observée a été une baisse modérée des triglycérides plasmatiques chez les femelles traitées par la dose de 60 mg/kg. Par conséquent, la DSENO s'est établie à 60 mg/kg.</p>   |
| <b>Étude sur l'effet d'un traitement par voie orale sur le développement prénatal et postnatal, y compris sur la fonction maternelle, chez le rat (95068 / 95095)</b> |                |                 |                           |   |   |

| Espèce         | Voie           | Dose mg/kg/jour | Nombre d'animaux par dose | Durée  | Observations  |
|----------------|----------------|-----------------|---------------------------|--|---|
| Sprague-Dawley | Orale (gavage) | 10<br>30<br>60  | 20 femelles               | Du 6e jour de gestation au 20e jour suivant la naissance | La seule observation digne de mention est liée à la dose de 60 mg/kg : il s'agit d'une diminution, pertinente sur le plan toxicologique, du ratio des rats 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 rats F1 le 1er jour suivant la naissance ainsi qu'un certain retard dans l'apparition des incisives supérieures, repère pour ce qui est de l'évaluation du développement. On n'a relevé aucune observation relative aux fonctions de reproduction des générations F1 et F2. |
|                |                |                 |                           |  | Compte tenu de la toxicité maternelle négligeable et des effets sur le développement constatés au cours des 2 premières semaines de vie des rats, la DSENO chez les femelles de la génération F0 et les petits de la portée F1 s'est établie à 30 mg/kg. Chez les animaux F2, la DSENO a été de 60 mg/kg.   |

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



## Lapin

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

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

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. VIAGRA<sup>MD</sup> comprimés, 25 mg, 50 mg et 100 mg, films orodispersibles, 50 mg numéro de contrôle 274068, Monographie de produit, BGP Pharma ULC. 27 DEC 2023.

## **RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT**

### **LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

#### **PrSILDENAFIL**

#### **Comprimés de sildénafil**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **SILDENAFIL** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **SILDENAFIL** sont disponibles.

#### **Pourquoi utilise-t-on SILDENAFIL ?**

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 SILDENAFIL agisse. SILDENAFIL à lui seul n'augmente pas le désir sexuel.

#### **Comment SILDENAFIL agit-il ?**

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. SILDENAFIL améliore donc la fonction érectile.

#### **Quels sont les ingrédients de SILDENAFIL ?**

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

Ingrédients non médicinaux : Amidon de maïs, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, FD&C bleu n°2/Laque d'aluminium carmin d'indigo, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, lactose monohydraté, lauryl sulfate de sodium, polyéthylène glycol, povidone, et stéarate de magnésium.

#### **SILDENAFIL se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :**

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

### **N'utilisez pas SILDENAFIL dans les cas suivants :**

- 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 SILDENAFIL, même si vous ressentez des douleurs thoraciques. Votre tension artérielle risque de chuter dangereusement. Vous pourriez alors être pris d'étourdissements, vous évanouir ou même subir une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (ACV).
  - 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 avez déjà eu une réaction allergique au sildénafil ou à l'un des autres composants de SILDENAFIL.
- 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.

### **Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir SILDENAFIL, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :**

- 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 ressentez des douleurs thoraciques ou êtes pris d'étourdissements ou de nausées pendant les rapports sexuels, arrêtez-vous. Ne prenez **pas** de dérivés nitrés, mais vous devez obtenir immédiatement des soins médicaux.
- âge : 65 ans ou plus
- antécédents d'accident vasculaire cérébral
- hypotension ou hypertension artérielle non maîtrisée
- troubles des reins ou du foie
- drépanocytose (anomalie des globules rouges), myélome multiple (cancer de la moelle osseuse) ou leucémie (cancer des globules blancs)
- déformation du pénis ou d'autres problèmes de pénis

- maintien d'une érection pendant plus de 4 heures
- ulcères d'estomac ou tout autre saignement anormal
- maladie oculaire appelée « rétinopathie pigmentaire »

### **Autres mises en garde**

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

**Problèmes auditifs :** 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 SILDENAFIL et communiquez avec votre professionnel de la santé.

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

### **Santé sexuelle :**

- SILDENAFIL ne protège pas contre les maladies transmissibles sexuellement (MTS), y compris l'infection au VIH (sida).
- 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 :** SILDENAFIL ne doit pas être utilisé chez les femmes et les enfants de moins de 18 ans.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

### **Interactions médicamenteuses graves**

Les interactions médicamenteuses graves avec SILDENAFIL comprennent :

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

### **Les produits ci-dessous pourraient interagir avec 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 médicament utilisé 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 peut augmenter la quantité de médicament dans votre sang;
- les repas à teneur élevée en matières grasses peuvent retarder l'effet de SILDENAFIL.

### **Comment SILDENAFIL s'administre-t-il ?**

- Prenez toujours SILDENAFIL comme indiqué par votre professionnel de la santé. En cas de doute, parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Prenez SILDENAFIL environ 30 à 60 minutes avant les relations sexuelles. Au besoin, vous pouvez prendre 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 SILDENAFIL agisse.
- Prenez SILDENAFIL avec ou sans nourriture. Cependant, 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 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 SILDENAFIL.

### Surdose

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

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à SILDENAFIL ?

Lorsque vous prenez ou recevez SILDENAFIL, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires 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;
- douleur 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 ou effet  | Consultez votre professionnel de la santé. |                   | Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
|  | Dans les cas sévères seulement             | Dans tous les cas |  |
| <b>PEU FRÉQUENTS</b>   |  |                   |  |
| <b>Problèmes auditifs</b> : diminution ou perte soudaine de l'audition, acouphènes |  | ✓                 |  |
| <b>Problèmes oculaires</b> : 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 |   |   |   |
| <b>RARE</b>   |   |   |   |
| <b>Réactions cutanées graves :</b> 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                                      |   |   | ✓ |
| <b>TRÈS RARE</b>  |   |   |   |
| <b>Priapisme :</b> érection durant plus de 4 heures   |   |   | ✓ |
| <b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>   |   |   |   |
| <b>Réaction allergique :</b> éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer  |   |   | ✓ |
| <b>Arythmie / tachycardie</b> (rythme cardiaque anormal) : battements cardiaques rapides ou irréguliers, palpitations, accélération de la fréquence cardiaque, essoufflement, étourdissements   |   |   | ✓ |
| <b>Douleurs thoraciques</b>   |   |   | ✓ |
| <b>Toux</b>   |   | ✓ |   |
| <b>Fièvre</b>   |   | ✓ |   |
| <b>Hypotension</b> (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)  |  |   |   |
| <b>Infarctus du myocarde</b> (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. |  |   | ✓ |
| <b>Saignement de nez</b>  |  | ✓ |   |
| <b>Hémorragie pulmonaire</b> (saignements abondants aux poumons) : écoulement de sang du nez et des voies respiratoires, accompagné d'une difficulté à respirer s'aggravant rapidement, d'une coloration bleue de la peau et, dans les cas sévères, de choc   |  |   | ✓ |
| <b>Convulsions</b> : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience   |  |   | ✓ |
| <b>Essoufflement</b>  |  | ✓ |   |
| <b>Accident vasculaire cérébral</b> (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  |  |   | ✓ |
| <b>Amnésie globale transitoire</b> (perte de mémoire temporaire)  |  | ✓ |   |
| <b>Accident ischémique transitoire</b> : 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 présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<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 le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### Conservation

- Conserver à une température ambiante contrôlée, entre 15 °C et 30 °C.
- Ne prenez pas SILDENAFIL passé la date d'expiration figurant sur l'emballage.
- Conserver toujours SILDENAFIL hors de la portée et de la vue des enfants.

### Pour en savoir plus sur SILDENAFIL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.pharmascience.com](http://www.pharmascience.com) ou peut être obtenu en composant le 1-888-550-6060.

Le présent feuillet a été rédigé par Pharmascience Inc.

Dernière révision : 23 août 2024