

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sildenafil AB 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de sildénafil (sous forme de citrate de sildénafil).

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé à 20 mg contient également 1,4 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Des comprimés pelliculés, blancs et ronds (6,6 mm diamètre), biconvexe, portant l'inscription « T » sur une face et « 20 » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients adultes en classe fonctionnelle II et III selon la classification de l'OMS, afin d'améliorer la capacité d'effort. L'efficacité a été démontrée dans l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et dans l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une maladie du tissu conjonctif.

Population pédiatrique

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les enfants et adolescents âgés de 1 an à 17 ans. L'efficacité en termes d'amélioration de la capacité d'effort ou de l'hémodynamique pulmonaire a été montrée dans l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et dans l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être uniquement initié et contrôlé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire. En cas de détérioration de l'état clinique malgré le traitement par Sildenafil AB, des alternatives thérapeutiques doivent être envisagées.

Posologie

Adultes

La dose recommandée est de 20 mg trois fois par jour. Les médecins doivent prévenir les patients qu'en cas d'oubli d'une prise du traitement, ils devront prendre dès que possible la dose oubliée et continuer ensuite selon la posologie prescrite. Les patients ne doivent pas prendre une dose double pour compenser celle oubliée.

Population pédiatrique (de 1 an à 17 ans)

Chez les enfants et adolescents âgés de 1 an à 17 ans, la dose recommandée est :
. poids corporel ≤ 20 kg : 10 mg trois fois par jour

poids corporel > 20 kg : 20 mg trois fois par jour. Les doses utilisées en pédiatrie dans le traitement de l'HTAP ne doivent pas dépasser celles recommandées ci-dessus (voir également rubriques 4.4 et 5.1). Le comprimé à 20 mg ne doit pas être utilisé dans les cas où une dose de 10 mg deux fois par jour doit être administrée chez les patients plus jeunes. D'autres formes pharmaceutiques sont disponibles pour l'administration aux patients $\leq$ 20 kg et aux autres patients plus jeunes qui ne peuvent pas avaler les comprimés.

Traitements concomitants

D'une façon générale, toute adaptation de la posologie ne sera envisagée qu'après avoir évalué le rapport bénéfice/risque de la co-prescription. Une diminution de la posologie à 20 mg deux fois par jour doit être envisagée lorsque le sildénafil est administré en association à un traitement par des inhibiteurs du CYP3A4 tels que l'érythromycine ou le saquinavir. Une diminution de la posologie à 20 mg une fois par jour est recommandée en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs plus puissants du CYP3A4 tels que la clarithromycine, la téli-thromycine et la néfazodone. Pour une utilisation du sildénafil avec les inhibiteurs du CYP3A4 les plus puissants voir rubrique 4.3. Une adaptation de la dose de sildénafil peut être nécessaire en cas d'administration concomitante avec des inducteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Personnes âgées ($\geq$ 65 ans)

Un ajustement de la posologie n'est pas requis chez les sujets âgés. L'efficacité clinique sur la distance de marche parcourue en 6 minutes peut être moindre chez les sujets âgés.

Insuffisants rénaux

Un ajustement de la posologie initiale n'est pas requis en cas d'insuffisance rénale, y compris en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Un ajustement à la baisse de la posologie à 20 mg deux fois par jour doit être envisagé après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque seulement si le traitement n'est pas bien toléré.

Insuffisants hépatiques

Un ajustement de la posologie initiale n'est pas requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique (classes Child-Pugh A et B). Un ajustement à la baisse de la posologie à 20 mg deux fois par jour doit être envisagé après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque seulement si le traitement n'est pas bien toléré.

Sildenafil AB est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe Child- Pugh C) (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique (enfants âgés de moins de 1 an et nouveau-nés)

En dehors de ses indications autorisées, le sildénafil ne doit pas être utilisé chez les nouveau-nés en traitement de l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né car les risques sont supérieurs aux bénéfices (voir rubrique 5.1). La sécurité et l'efficacité de Sildenafil AB chez l'enfant âgé de moins de 1 an dans d'autres indications n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Interruption du traitement

Des données limitées suggèrent que l'interruption brutale de Sildenafil AB n'est pas associée à un effet rebond avec aggravation de l'hypertension artérielle pulmonaire. Cependant, afin d'éviter l'éventuelle survenue d'une dégradation clinique brutale au moment de l'interruption, la posologie doit être réduite de façon progressive. Une surveillance accrue est recommandée durant la période d'interruption.

Méthode d'administration

Voie orale exclusivement. Les comprimés doivent être pris toutes les 6 à 8 heures environ avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Association avec les produits dit « donneurs de monoxyde d'azote » (tels que le nitrite d'amyle) ou avec des dérivés nitrés sous quelque forme que ce soit, en raison des effets hypotenseurs des nitrates (voir rubrique 5.1).

L'administration concomitante d'inhibiteurs de PDE5, tel que le sildénafil, avec les stimulateurs de la guanylate cyclase, tel que riociguat, est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension symptomatique (voir rubrique 4.5).

Association avec les inhibiteurs les plus puissants du CYP3A4 (par exemple : kétoconazole, itraconazole, ritonavir) (voir rubrique 4.5).

Patients ayant une perte de la vision d'un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), que cet événement ait été associé ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la PDE5 (voir rubrique 4.4).

La sécurité du sildénafil n'a pas été étudiée dans les sous-groupes de patients suivants et son utilisation est par conséquent contre-indiquée :

en cas d'insuffisance hépatique sévère,

en cas d'antécédent récent d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde

en cas d'hypotension sévère (pression artérielle < 90/50 mmHg) à l'initiation.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'efficacité de Sildenafil AB n'a pas été établie chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire sévère (classe fonctionnelle IV). Si l'état clinique se détériore, les traitements qui sont recommandés au stade sévère de la maladie (par ex. époprosténol) doivent être envisagés (voir rubrique 4.2). Le rapport bénéfice/risque du sildénafil n'a pas été établi chez les patients en classe fonctionnelle I (classification OMS de l'hypertension artérielle pulmonaire).

Les études avec sildénafil ont été menées dans l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (idiopathique), dans l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une maladie du tissu conjonctif ou à une maladie cardiaque congénitale (voir rubrique 5.1). L'utilisation du sildénafil dans les autres formes d'HTAP n'est pas recommandée.

Au cours de la phase d'extension de suivi long terme d'une étude pédiatrique, une augmentation des décès a été observée chez les patients recevant des doses supérieures à celles recommandées à la rubrique 4.2 ci-dessus. En conséquence, les doses utilisées en pédiatrie dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire ne devront pas dépasser les doses recommandées (voir également rubriques 4.2 et 5.1)

Rétinite pigmentaire

La tolérance du sildénafil n'a pas été étudiée chez les patients présentant des troubles héréditaires dégénératifs connus de la rétine comme la rétinite pigmentaire (une minorité de ces patients présentent des troubles génétiques des phosphodiésterases rétiennes) et par conséquent, l'utilisation du sildénafil est déconseillée.

Effet vasodilatateur

Lors de la prescription de sildénafil, il conviendra de considérer avec attention la possibilité de survenue d'un effet délétère lié aux propriétés vasodilatatrices légères à modérées du sildénafil, chez les patients présentant certaines pathologies sous-jacentes telles qu'une hypotension, une déplétion hydrique, une

obstruction majeure à l'éjection du ventricule gauche ou une dysfonction du système nerveux autonome (voir rubrique 4.4).

Facteurs de risque cardiovasculaires

Au cours de l'expérience acquise depuis la mise sur le marché du sildénafil dans la dysfonction érectile chez l'homme, des événements cardiovasculaires graves tels que, infarctus du myocarde, angor instable, mort subite d'origine cardiaque, arythmie ventriculaire, hémorragie cérébro-vasculaire, accident ischémique transitoire, hypertension et hypotension ont été rapportés, en relation temporelle avec l'utilisation de sildénafil. La plupart de ces patients, mais pas tous, présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants. De nombreux événements ont été rapportés comme étant survenus au cours ou peu de temps après un rapport sexuel et quelques-uns comme étant survenus après l'utilisation du sildénafil sans activité sexuelle. Il n'est pas possible de déterminer si ces événements sont directement liés à ces facteurs ou à d'autres facteurs.

Priapisme

Le sildénafil doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une malformation anatomique du pénis (comme une angulation, une sclérose des corps caverneux ou la maladie de La Peyronie) ou chez les patients présentant des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme (comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie).

Depuis la mise sur le marché, des cas d'érection prolongée et de priapisme ont été rapportés chez les patients recevant du sildénafil. Si une érection dure plus de 4 heures, le patient doit immédiatement consulter un médecin. Si le priapisme n'est pas traité immédiatement, il peut en résulter des lésions du tissu pénien et une impuissance permanente (voir rubrique 4.8).

Crises vaso-occlusives chez des patients ayant une anémie falciforme

Le sildénafil ne doit pas être utilisé chez des patients ayant une hypertension artérielle secondaire à une anémie falciforme. Dans une étude clinique, des événements de crises vaso-occlusives nécessitant une hospitalisation ont été plus fréquemment rapportés chez des patients recevant Sildenafil AB que chez ceux recevant du placebo conduisant à l'arrêt prématuré de cette étude.

Effets indésirables visuels

Des cas d'anomalies visuelles ont été rapportés spontanément suite à la prise de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5. Des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique, une affection rare, ont été notifiés spontanément et dans le cadre d'une étude observationnelle suite à la prise de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5 (voir rubrique 4.8). En cas d'apparition de toute anomalie visuelle soudaine, le traitement doit être immédiatement interrompu et une alternative thérapeutique doit être envisagée (voir rubrique 4.3).

Traitement concomitant avec un médicament alpha-bloquant

Il convient d'être prudent lorsque le sildénafil est administré à des patients recevant un alpha-bloquant car l'administration concomitante est susceptible de conduire à une hypotension symptomatique chez les personnes prédisposées (voir rubrique 4.5). Afin de minimiser les risques d'hypotension orthostatique, les patients doivent être stabilisés sur le plan hémodynamique avec leur traitement par alpha-bloquant avant d'instaurer un traitement par le sildénafil. Les patients devront être informés de la conduite à tenir en cas de survenue des symptômes d'une hypotension orthostatique.

Troubles hémorragiques

Des études sur les plaquettes sanguines humaines montrent que le sildénafil potentialise l'effet antiagrégant du nitroprussiate de sodium *in vitro*. Il n'existe pas de données sur la tolérance du sildénafil chez les patients présentant des troubles hémorragiques ou un ulcère gastroduodéal évolutif. Le sildénafil ne doit donc être administré chez ces patients qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice-risque.

Traitement concomitant avec un antivitamine K

Chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, le risque de saignement peut être augmenté lorsque le sildénafil est initié chez des patients utilisant déjà un médicament anti vitamine K

(AVK), notamment chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire secondaire à une maladie du tissu conjonctif.

Maladie veino-occlusive

Aucune donnée n'est disponible pour le sildénafil chez les patients présentant une hypertension pulmonaire associée à une maladie pulmonaire veino-occlusive. Cependant, des cas d'œdèmes pulmonaires menaçant le pronostic vital ont été rapportés avec des vasodilatateurs (principalement la prostacycline) lorsque ces derniers sont utilisés chez ce type de patients. Par conséquent, si des signes d'œdème pulmonaire apparaissent lorsque le sildénafil est administré à des patients présentant une hypertension pulmonaire, l'éventualité d'une maladie veino-occlusive associée doit être envisagée.

Association du sildénafil avec bosentan

L'efficacité du sildénafil chez des patients déjà traités par bosentan n'a pas été démontrée de façon concluante (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Utilisation concomitante avec d'autres inhibiteurs de la PDE5

La sécurité et l'efficacité de l'association du sildénafil avec d'autres médicaments contenant un inhibiteur de la PDE5, y compris le Viagra, n'ont pas été étudiées dans l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Le recours à de telles associations n'est donc pas recommandé (voir rubrique 4.5).

Intolérance au galactose

Sildenafil AB contient du lactose monohydraté. Les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Sildenafil AB contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Effets d'autres médicaments sur le sildénafil

Études in vitro

Le sildénafil est principalement métabolisé par les isoenzymes 3A4 (voie principale) et 2C9 (voie secondaire) du cytochrome P450 (CYP). Par conséquent, les inhibiteurs de ces isoenzymes peuvent diminuer la clairance du sildénafil, tandis que les inducteurs de ces isoenzymes peuvent augmenter la clairance du sildénafil. Pour les recommandations concernant les adaptations de dose, voir rubriques 4.2 et 4.3.

Études in vivo

L'administration concomitante de sildénafil par voie orale et d'époprosténol par voie intraveineuse a été étudiée (voir rubriques 4.8 et 5.1). L'efficacité et la sécurité du sildénafil administré en association à d'autres traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire (par ex. ambrisentan, iloprost) n'ont pas été étudiées par des essais cliniques contrôlés. Par conséquent, la prudence est recommandée en cas d'association de traitements.

La sécurité et l'efficacité du sildénafil en co-administration avec d'autres inhibiteurs de la PDE5 n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (voir rubrique 4.4).

L'analyse pharmacocinétique de population des données des essais cliniques réalisés dans l'hypertension artérielle pulmonaire a montré une diminution de la clairance du sildénafil et/ou une augmentation de sa biodisponibilité orale en cas d'administration simultanée avec des substrats du CYP3A4 seuls ou associés à des bêta-bloquants. Ils étaient les seuls facteurs pour lesquels un effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique du sildénafil a été mis en évidence chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire. L'exposition systémique au sildénafil chez les patients sous traitement par substrats

du CYP3A4 seuls et par substrats du CYP3A4 associés aux bêta-bloquants était plus élevée de 43 % et 66 %, respectivement, par rapport aux patients ne recevant pas ces classes de médicaments. L'exposition au sildénafil a été 5 fois plus élevée à une dose de 80 mg trois fois par jour en comparaison avec l'exposition à une dose de 20 mg trois fois par jour. Cette différence de concentration correspond à l'augmentation de l'exposition au sildénafil observée au cours des études d'interactions médicamenteuses spécifiques avec les inhibiteurs du CYP3A4 (à l'exception des inhibiteurs du CYP3A4 les plus puissants, tels que kétoconazole, itraconazole, ritonavir).

Les inducteurs du CYP3A4 ont semblé avoir un impact important sur la pharmacocinétique du sildénafil chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire; ce qui a été confirmé lors de l'étude d'interaction *in vivo* avec le bosentan, un inducteur du CYP3A4.

L'administration concomitante de bosentan (un inducteur modéré du CYP3A4, du CYP2C9 et probablement du CYP2C19) à la dose de 125 mg deux fois par jour et de sildénafil à la dose de 80 mg trois fois par jour (à l'état d'équilibre) durant 6 jours à des volontaires sains a entraîné une diminution de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC) du sildénafil de 63 %.

Une analyse pharmacocinétique de population a été menée sur des données concernant l'utilisation du sildénafil chez des patients adultes présentant une HTAP et ayant participé à des essais cliniques, notamment à une étude de 12 semaines visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'une dose de 20 mg de sildénafil administrée trois fois par jour par voie orale associée à une dose stable de bosentan (62,5 mg à 125 mg deux fois par jour). Cette analyse a indiqué que l'administration concomitante du bosentan entraînait une baisse de l'exposition au sildénafil du même ordre que celle observée chez les volontaires sains (voir rubriques 4.4 et 5.1).

L'efficacité du sildénafil doit être étroitement surveillée chez les patients recevant simultanément un inducteur puissant du CYP3A4, tel que la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, le millepertuis et la rifampicine.

L'administration concomitante de 100 mg de sildénafil en prise unique et de l'antiprotéase ritonavir, un inhibiteur très puissant du cytochrome P 450, à l'état d'équilibre (500 mg deux fois par jour), a entraîné une augmentation de 300 % (4 fois) de la C_{max} du sildénafil et une augmentation de 1000 % (11 fois) de l'ASC du sildénafil. Après 24 heures, les concentrations plasmatiques du sildénafil étaient encore d'environ 200 ng/ml, alors qu'elles étaient d'environ 5 ng/ml lorsque le sildénafil était administré seul. Ces observations sont en accord avec les effets marqués du ritonavir observés sur un grand nombre de substrats du cytochrome P 450. Au regard de ces résultats pharmacocinétiques, l'administration concomitante de sildénafil et de ritonavir est contre-indiquée chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante de sildénafil (100 mg en prise unique) et de l'antiprotéase saquinavir, un inhibiteur du CYP3A4, à l'état d'équilibre (1200 mg trois fois par jour), a entraîné une augmentation de 140% de la C_{max} du sildénafil et une augmentation de 210% de l'ASC du sildénafil. Le sildénafil n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du saquinavir. Pour les recommandations concernant les adaptations de dose, voir rubrique 4.2.

Une augmentation de 182% de l'exposition systémique au sildénafil (ASC) lors de l'administration de sildénafil (100 mg en prise unique) avec l'érythromycine (inhibiteur modéré du CYP3A4), à l'état d'équilibre (500 mg deux fois par jour pendant 5 jours) a été observée. Pour les recommandations concernant les adaptations de dose, voir rubrique 4.2. Chez des volontaires sains de sexe masculin, aucun effet de l'azithromycine (500 mg par jour pendant 3 jours) n'a été observé sur l'ASC, sur la C_{max} , sur le t_{max} , sur la constante de vitesse d'élimination ou sur la demi-vie du sildénafil ou de son principal métabolite circulant. Il n'y a pas lieu de préconiser une adaptation de la posologie. Chez le volontaire sain, l'administration conjointe de sildénafil (50 mg) et de cimétidine (800 mg), un inhibiteur du cytochrome P450 et un inhibiteur non spécifique du CYP3A4, a entraîné une augmentation de 56% des concentrations plasmatiques du sildénafil. Il n'y a pas lieu de préconiser une adaptation de la posologie.

Des effets similaires à celui exercés par le ritonavir sont attendus avec les inhibiteurs les plus puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'itraconazole (voir rubrique 4.3). Avec les inhibiteurs du CYP3A4 comme la clarithromycine, la télichromycine et la néfazodone un effet intermédiaire entre celui du ritonavir et celui des inhibiteurs du CYP3A4 comme le saquinavir ou l'érythromycine est attendu, une augmentation de l'exposition d'un facteur 7 étant supposée. Par conséquent, des ajustements de la posologie sont recommandés lors de l'utilisation d'inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.2).

L'analyse pharmacocinétique de population chez des patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, a suggéré que l'administration concomitante de bêta-bloquants avec des substrats du CYP3A4 pourrait entraîner une augmentation supplémentaire de l'exposition au sildénafil, comparativement à l'administration de substrats du CYP3A4 seuls.

Le jus de pamplemousse est un inhibiteur faible du métabolisme induit par le CYP3A4 au niveau de la paroi intestinale et peut entraîner une légère augmentation des concentrations plasmatiques du sildénafil. Il n'y a a priori pas lieu de préconiser une adaptation de la posologie mais par mesure de précaution la prise concomitante de jus de pamplemousse et du sildénafil n'est pas recommandée.

Il n'a pas été mis en évidence d'effet des antiacides (hydroxyde de magnésium / hydroxyde d'aluminium) en doses uniques sur la biodisponibilité du sildénafil.

Il n'a pas été mis en évidence de modification de la pharmacocinétique du sildénafil lors de l'administration concomitante de contraceptifs oraux (30 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de lévonorgestrel).

Le nicorandil est un hybride d'activateur des canaux potassiques et de dérivé nitré. En raison de la composante dérivé nitré, il peut entraîner une interaction importante avec le sildénafil (voir rubrique 4.3).

Effets du sildénafil sur d'autres médicaments

Études in vitro

Le sildénafil est un faible inhibiteur des isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$) du cytochrome P 450.

Aucune donnée d'interaction entre le sildénafil et des inhibiteurs non spécifiques des phosphodiésterases tels que la théophylline ou le dipyridamole n'est disponible.

Études in vivo

Aucune interaction significative n'a été observée en cas d'administration concomitante de sildénafil (50 mg) et de tolbutamide (250 mg) ou de warfarine (40 mg), deux substances métabolisées par le CYP2C9.

Il n'a pas été mis en évidence d'effet significatif du sildénafil sur l'exposition à l'atorvastatine (augmentation de 11% de l'ASC), ce qui suggère que le sildénafil n'entraîne pas d'effet cliniquement significatif sur le CYP3A4.

Aucune interaction n'a été observée entre le sildénafil (dose unique de 100 mg) et l'acénocoumarol.

Il n'a pas été mis en évidence de potentialisation par le sildénafil (50 mg) de l'allongement du temps de saignement induit par l'acide acétylsalicylique (150 mg).

Il n'a pas été mis en évidence de potentialisation par le sildénafil (50mg) de l'effet hypotenseur induit par l'alcool chez des volontaires sains ayant une concentration sanguine moyenne maximale d'alcool de 80 mg/dl.

Au cours d'une étude portant sur des volontaires sains, le sildénafil (80 mg trois fois par jour) a entraîné à l'état d'équilibre une augmentation de 50% de l'ASC des concentrations plasmatiques du bosentan (administré à la dose de 125 mg deux fois par jour). Une analyse pharmacocinétique de population a été menée sur des données issues d'une étude portant sur des patients adultes présentant une HTAP et recevant un traitement à dose stable par bosentan (62,5 mg à 125 mg deux fois par jour). Cette analyse a mis en

évidence une augmentation de l'ASC du bosentan (20% (95% IC: 9,8 - 30,8), lorsqu'il est associé à une dose stable de sildénafil (20 mg trois fois par jour), plus faible que celle observée chez les volontaires sains lorsqu'il est associé à 80 mg de sildénafil trois fois par jour (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Dans une étude d'interaction spécifique où le sildénafil (100 mg) a été administré avec l'amlodipine chez des sujets hypertendus, il a été observé une diminution supplémentaire de la pression artérielle systolique en position couchée de 8 mmHg. La diminution supplémentaire de la pression artérielle diastolique correspondante en position couchée était de 7 mmHg. Ces diminutions supplémentaires de la pression artérielle systémique étaient similaires à celles observées lors de l'administration du sildénafil seul à des volontaires sains.

Au cours de trois études spécifiques portant sur les interactions médicamenteuses, l'alpha-bloquant doxazosine (4 mg et 8 mg) et le sildénafil (25 mg, 50 mg ou 100 mg) ont été administrés simultanément à des patients présentant une hypertrophie bénigne de la prostate stabilisés par un traitement par la doxazosine. Dans ces études, il a été observé des réductions supplémentaires moyennes de la pression artérielle systolique et diastolique en décubitus de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg et 8/4 mmHg, respectivement, et des réductions supplémentaires moyennes de la pression artérielle en position debout de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg et 4/5 mmHg, respectivement. Lorsque le sildénafil et la doxazosine ont été administrés simultanément chez des patients stabilisés avec le traitement par la doxazosine, une hypotension orthostatique symptomatique a été observée dans de rares cas. Parmi ces cas étaient décrits des sensations vertigineuses et de sensations d'ébriété, mais aucune syncope. L'administration concomitante de sildénafil à des patients recevant un traitement par alpha-bloquant peut entraîner une hypotension symptomatique chez les personnes prédisposées (voir rubrique 4.4).

Il n'a pas été observé d'effet du sildénafil (100 mg en une prise unique) sur la pharmacocinétique de l'antiprotéase saquinavir, substrat inhibiteur du CYP3A4, à l'état d'équilibre.

En accord avec la connaissance de son mode d'action au niveau de la voie monoxyde d'azote / guanosine monophosphate cyclique (GMPc) (voir rubrique 5.1), il a été mis en évidence une potentialisation de l'effet hypotenseur des dérivés nitrés par le sildénafil ; son administration concomitante avec des donneurs de monoxyde d'azote ou avec des dérivés nitrés sous quelque forme que ce soit est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Riociguat : Les études précliniques ont montré une majoration de l'effet hypotenseur systémique lorsque les inhibiteurs des PDE5 étaient associés avec le riociguat. Dans les études cliniques, il a été démontré que le riociguat augmentait les effets hypotenseurs des inhibiteurs des PDE5. Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice de l'association dans la population étudiée. L'utilisation concomitante du riociguat avec les inhibiteurs des PDE5, tel que le sildénafil, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Il n'a pas été mis en évidence d'effet cliniquement significatif du sildénafil sur les concentrations plasmatiques des contraceptifs oraux (30 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de lévonorgestrel).

L'ajout d'une dose unique de sildénafil au sacubitril/valsartan à l'état d'équilibre chez les patients hypertendus a été associé à une réduction de la pression artérielle significativement plus importante que l'administration du sacubitril/valsartan seul. Par conséquent, la prudence est de mise lorsque le sildénafil est instauré chez des patients traités par sacubitril/valsartan.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer et contraception chez les hommes et les femmes

En raison d'un manque de données chez la femme enceinte, le sildénafil n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer sauf si des mesures contraceptives appropriées sont utilisées.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du sildénafil chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ne montrent pas d'effet nocif direct ou indirect sur la gestation et le développement embryo- fœtal. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

En raison d'un manque de données, le sildénafil ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte sauf en cas d'extrême nécessité.

Allaitement

Il n'existe pas d'études spécifiques chez les femmes qui allaitent. Les données obtenues chez une femme qui allaitait ont révélé une excrétion du sildénafil et de son métabolite actif, le ndesméthylsildénafil, à de très faibles concentrations dans le lait maternel. Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les effets indésirables chez les nourrissons allaités. Néanmoins, les quantités ingérées ne seraient a priori pas susceptibles de provoquer des effets indésirables chez le nouveau-né allaité. Les prescripteurs doivent évaluer le bénéfice clinique du sildénafil pour la mère et le risque potentiel d'effet indésirable chez l'enfant allaité.

Fertilité

Les études précliniques conventionnelles de fertilité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sildenafil AB a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des sensations vertigineuses et des troubles de la vision ayant été rapportés dans les études cliniques avec le sildénafil, les patients doivent tester au préalable leur réaction individuelle à Sildenafil AB avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Au cours de l'étude pivot contrôlée contre placebo utilisant Sildenafil AB dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, un total de 207 patients a été randomisé pour être traité avec 20 mg, 40 mg ou 80 mg, trois fois par jour de Sildenafil AB comprimés par voie orale et 70 patients ont été randomisés dans le groupe placebo. La durée prévue du traitement était de 12 semaines. La fréquence globale d'interruptions du traitement chez les patients traités par le sildénafil aux doses de 20 mg, 40 mg et 80 mg trois fois par jour a été respectivement de 2,9 %, 3 % et 8,5 %, comparativement à 2,9 % sous placebo. Sur les 277 patients randomisés dans l'étude pivot, 259 ont été inclus dans une étude de suivi à long terme. Des doses allant jusqu'à 80 mg trois fois par jour (soit 4 fois la dose recommandée de 20 mg trois fois par jour) ont été administrées et après 3 ans, 87 % des 183 patients restés sous traitement recevaient Sildenafil AB 80 mg trois fois par jour.

Au cours d'une étude contrôlée contre placebo utilisant Sildenafil AB en association avec l'époprosténol par voie intraveineuse dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, un total de 134 patients a été traité par Sildenafil AB (selon un schéma posologique consistant en l'administration de doses croissantes partant de 20 mg, puis 40 mg, puis 80 mg, trois fois par jour, en fonction de la tolérance) et époprosténol, et 131 patients ont été traités par placebo et époprosténol. La durée prévue du traitement était de 16 semaines. La fréquence globale d'interruptions du traitement chez les patients traités par sildénafil/époprosténol en raison d'effets indésirables était de 5,2 % contre 10,7 % chez les patients traités par placebo / époprosténol. Les effets indésirables récemment rapportés qui sont survenus plus fréquemment dans le groupe traité par sildénafil/époprosténol, ont été : hyperhémie oculaire, vision trouble, congestion nasale, sueurs nocturnes, douleurs dorsales et sécheresse buccale. La fréquence des effets indésirables déjà connus, tels que céphalées, rougeur de la face, douleur des extrémités et œdème était supérieure chez les patients traités par sildénafil/époprosténol par rapport aux patients traités par placebo/époprosténol. Parmi les sujets qui ont terminé l'étude initiale, 242 ont été inclus dans l'étude

d'extension à long terme. Des doses jusqu'à 80 mg trois fois par jour ont été administrées et après 3 ans, 68 % des 133 patients restés sous traitement recevaient Sildenafil AB 80 mg trois fois par jour.

Au cours de deux études contrôlées versus placebo, les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés (fréquence supérieure ou égale à 10 %) sous Sildenafil AB par rapport au placebo ont été des céphalées, des rougeurs de la face, une dyspepsie, des diarrhées et des douleurs des extrémités.

Dans une étude visant à évaluer les effets de différentes doses de sildénafil, les données d'innocuité pour le sildénafil 20 mg trois fois par jour (dose recommandée) et pour le sildénafil 80 mg trois fois par jour (4 fois la dose recommandée) étaient cohérentes avec le profil d'innocuité établi du sildénafil dans les études précédentes sur l'HTAP chez l'adulte.

Présentation des effets indésirables

Le tableau ci-après présente les effets indésirables rapportés dans l'étude pivot ou dans l'ensemble des études contrôlées contre placebo réalisées dans l'hypertension artérielle pulmonaire à des doses de 20, 40 ou 80 mg trois fois par jour, et survenus chez plus de 1 % des patients traités par Sildenafil AB et plus fréquemment observés que dans le groupe placebo (différence de plus de 1 %). Les effets indésirables sont répertoriés par classe et par fréquence (très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) et non déterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les notifications rapportées depuis la mise sur le marché sont indiquées en italique.

Tableau 1 : Effets indésirables des études contrôlées par placebo au sildénafil dans l'HTAP et l'expérience post-commercialisation chez l'adulte

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes (V.14.0)	
Infections et Infestations	
Fréquent	cellulite, syndrome grippal, bronchite, sinusite, rhinite, gastroentérite
Troubles hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	anémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	rétenion hydrique
Troubles psychiatriques	
Fréquent	insomnie, anxiété
Troubles du système nerveux	
Très fréquent	céphalées
Fréquent	migraine, tremblement, paresthésie, sensations de brûlure, hypoesthésie
Troubles oculaires	
Fréquent	hémorragie rétinienne, déficience visuelle, vision trouble, photophobie, chromatopsie, cyanopsie, irritation oculaire, hyperhémie oculaire

Peu fréquent	baisse de l'acuité visuelle, diplopie, sensation de gêne oculaire
Non déterminé	<i>neuropathie optique ischémique antérieure non-artéritique (NOLAN)*, occlusion vasculaire rétinienne*, altération du champ visuel*</i>
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	vertiges
Non déterminé	<i>perte de l'audition brutale</i>
Troubles vasculaires	
Très fréquent	rougeurs de la face
Non déterminé	<i>hypotension</i>
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Fréquent	épistaxis, toux, congestion nasale
Troubles gastro-intestinaux	
Très fréquent	diarrhée, dyspepsie
Fréquent	gastrite, reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, ballonnement abdominal, sécheresse buccale
Troubles cutanés et sous-cutanés	
Fréquent	alopécie, érythème, sueurs nocturnes
Non déterminé	<i>Rash</i>
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	douleur des extrémités
Fréquent	myalgie, douleurs dorsales
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	hématurie
Troubles des fonctions des organes de reproduction et du sein	
Non-déterminé	hémorragie pénienne, hématospermie, gynécomastie, priapisme, érection prolongée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	fièvre

* Ces effets/réactions indésirables ont été rapportés chez les patients prenant du sildénafil pour le traitement de la dysfonction érectile chez l'homme.

Population pédiatrique

Dans une étude contrôlée versus placebo chez des patients âgés de 1 à 17 ans ayant une hypertension artérielle pulmonaire, un total de 174 patients a été traité trois fois par jour avec soit des doses faibles de Sildenafil AB (10 mg chez les patients > 20 kg; aucun patient ≤ 20 kg n'a reçu la faible dose), soit des doses moyennes (10 mg chez les patients ≥ 8-20 kg; 20 mg chez les patients ≥ 20-45 kg; 40 mg chez les patients > 45 kg) soit des doses élevées (20 mg chez les patients ≥ 8-20 kg; 40 mg chez les patients ≥ 20-45 kg; 80 mg chez les patients > 45 kg) et 60 patients ont reçu un placebo.

Le profil de tolérance observé dans cette étude pédiatrique correspond globalement à celui de l'adulte (voir tableau ci-dessus). Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés chez les patients prenant Sildenafil AB (fréquence de survenue ≥ 1 %, toutes doses confondues) et dont la fréquence était > 1 % par rapport au placebo ont été : fièvre (11,5 %), infections des voies respiratoires supérieures (11,5 %), vomissements (10,9 %), augmentation de l'érection (incluant des érections pénéennes spontanées chez les patients masculins) (9 %), nausées (4,6 %), bronchite (4,6 %), pharyngite (4 %), rhinorrhée (3,4 %), pneumonie (2,9 %), rhinite (2,9 %).

Sur les 234 patients pédiatriques traités dans le cadre de l'étude à court terme contrôlée contre placebo, 220 enfants ont été inclus dans la phase d'extension à plus long terme. Les enfants qui avaient reçu le sildenafil ont continué le traitement avec le même schéma posologique, alors que les enfants du groupe placebo ont été randomisés dans les groupes sildenafil.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études à court et à long terme étaient, d'une façon générale, similaires à ceux observés lors de l'étude à court terme. Les effets indésirables rapportés chez >10 % des 229 enfants traités par le sildenafil (toutes doses confondues et incluant 9 patients n'ayant pas continué l'étude à long terme) étaient : infections des voies respiratoires supérieures (31 %), maux de tête (26 %), vomissements (22 %), bronchite (20 %), pharyngite (18 %), fièvre (17 %), diarrhée (15 %), grippe (12%) et épistaxis (12 %). La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée.

Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 94 (41%) des 229 enfants recevant le sildenafil. Parmi les 94 enfants rapportant un effet indésirable grave, 14/55 (25,5%) enfants faisaient partie du groupe à dose faible, 35/74 (47,3%) du groupe à dose moyenne, et 45/100 (45%) du groupe à dose élevée. Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés avec une fréquence ≥ 1 % chez les patients sous sildenafil (toutes doses confondues) étaient : pneumonie (7,4%), insuffisance cardiaque (5,2%), hypertension pulmonaire (5,2%), infection des voies respiratoires supérieures (3,1%), insuffisance ventriculaire droite (2,6%), gastroentérite (2,6%), syncope (2,2%), bronchite (2,2%), bronchopneumonie (2,2%), hypertension artérielle pulmonaire (2,2%), douleur thoracique (1,7%), caries dentaires (1,7%), choc cardiogénique (1,3%), gastroentérite virale (1,3%), infection urinaire (1,3%).

Les effets indésirables graves suivants ont été considérés comme liés au traitement : entérocolite, convulsion, hypersensibilité, stridor, hypoxie, surdité d'origine neurosensorielle et arythmie ventriculaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : l'Agence Fédérale des médicaments et produits de santé

Division vigilance,

Boîte Postale 97

B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

Courriel: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Lors des études chez des volontaires recevant des doses uniques allant jusqu'à 800 mg, les effets indésirables étaient les mêmes qu'aux doses plus faibles, mais leur incidence et leur sévérité étaient accrues. A la dose de 200 mg l'incidence des effets indésirables (céphalées, rougeur de la face, sensations vertigineuses, dyspepsie, congestion nasale et troubles de la vision) était augmentée.

En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être mises en œuvre selon les besoins. Le sildenafil étant fortement lié aux protéines plasmatiques et non éliminé par les urines,

il est peu probable que la clairance du sildénafil soit augmentée par la dialyse rénale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Urologie Médicaments utilisés dans les troubles de l'érection, code ATC: G04BE03

Mécanisme d'action

Le sildénafil est un inhibiteur puissant et sélectif de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) spécifique de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc), l'enzyme qui est responsable de la dégradation de la GMPc. Outre la présence de cette enzyme dans les corps caverneux du pénis, la PDE-5 est également présente dans le système vasculaire pulmonaire. Par conséquent, le sildénafil accroît la GMPc présente au sein des cellules musculaires lisses des vaisseaux pulmonaires, ce qui se traduit par une relaxation du muscle lisse. Chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, cet effet peut conduire à une vasodilatation du lit vasculaire pulmonaire et, dans une moindre mesure, à une vasodilatation de la circulation générale.

Effets pharmacodynamiques

Des études *in vitro* ont montré que le sildénafil était sélectif pour la PDE5. Son effet est plus puissant sur la PDE5 que sur les autres phosphodiesterases connues. Il y a une sélectivité 10 fois plus importante par rapport à la PDE6, impliquée dans le processus de phototransduction de la rétine. La sélectivité est de 80 fois par rapport à la PDE1 et de plus de 700 fois par rapport aux PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 et 11. En particulier, le sildénafil est plus de 4.000 fois plus sélectif pour la PDE5 que pour la PDE3, l'isoforme de la phosphodiesterase spécifique de l'AMPc impliquée dans le contrôle de la contractilité cardiaque.

Le sildénafil entraîne des diminutions faibles et transitoires de la pression artérielle, dans la plupart des cas, sans retentissement clinique. Après une administration chronique de doses de 80 mg trois fois par jour à des patients présentant une hypertension artérielle systémique, le changement moyen par rapport à l'état initial de la pression artérielle systolique et diastolique a été une diminution de 9,4 mmHg et de 9,1 mmHg respectivement. Après une administration chronique de doses de 80 mg trois fois par jour à des patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, des effets moindres en terme de diminution de la pression artérielle systémique ont été observés (une diminution de 2 mmHg à la fois de la pression systolique et diastolique). A la dose recommandée de 20 mg trois fois par jour, aucune diminution des pressions artérielles systolique et diastolique n'a été constatée.

Il n'a pas été mis en évidence d'effet cliniquement significatif à la lecture des ECG chez des volontaires sains ayant reçu des doses orales uniques de sildénafil allant jusqu'à 100 mg. Il n'a pas été mis en évidence d'effet cliniquement significatif à la lecture des ECG après une administration chronique de doses de 80 mg trois fois par jour à des patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire.

Dans une étude portant sur les effets hémodynamiques d'une dose orale unique de 100 mg de sildénafil chez 14 patients présentant une coronaropathie sévère (sténose > 70% d'au moins une coronaire), la pression artérielle systolique et diastolique moyenne au repos a diminué respectivement de 7 % et 6 % par rapport à l'état initial. La pression systolique pulmonaire moyenne a diminué de 9 %. Aucun effet du sildénafil sur le débit cardiaque ni aucune diminution de débit sanguin dans des artères coronaires sténosées n'ont été mis en évidence.

Des différences légères et passagères dans la différenciation des couleurs (bleu et vert) ont été détectées chez certains sujets en utilisant le test Farnsworth-Munsell 100 évaluant la distinction des nuances une heure après l'administration d'une dose de 100 mg ; deux heures après l'administration, plus aucun effet n'était remarqué. Le mécanisme avancé de cette modification dans la distinction des couleurs est lié à l'inhibition de la PDE6, laquelle est impliquée dans la cascade de phototransduction de la rétine. Le

sildénafil est sans effet sur l'acuité visuelle ou la sensibilité aux contrastes. Dans une étude contrôlée versus placebo chez un petit nombre de patients présentant une forme documentée de dégénérescence maculaire précoce (n=9), le sildénafil (dose unique, 100 mg) n'a montré aucune modification significative lors des tests visuels (acuité visuelle, grille d'Amsler, distinction des couleurs par simulation des feux de circulation, périmètre de Humphrey et photostress).

Efficacité clinique et sécurité

Données d'efficacité chez les patients adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo a été conduite chez 278 patients présentant une hypertension pulmonaire idiopathique, une HTAP associée à une maladie du tissu conjonctif et une HTAP consécutive à une réparation chirurgicale de lésions cardiaques congénitales. Les patients étaient randomisés dans un des quatre groupes de traitement : placebo, sildénafil 20 mg, sildénafil 40 mg ou sildénafil 80 mg, trois fois par jour. Sur les 278 patients randomisés, 277 patients ont reçu au moins 1 dose du médicament de l'étude. La population de l'étude était constituée de 68 (25 %) hommes et de 209 (75 %) femmes, d'un âge moyen de 49 ans (extrêmes : 18 à 81 ans) et capables initialement de parcourir en 6 minutes une distance de marche comprise entre 100 et 450 mètres (moyenne : 344 mètres). Lors du diagnostic, 175 patients (63 %) inclus présentaient une hypertension pulmonaire idiopathique, 84 (30%) présentaient une HTAP associée à une maladie du tissu conjonctif et 18 (7 %) présentaient une HTAP suivant une chirurgie réparatrice de lésions cardiaques congénitales. La plupart des patients étaient en classe fonctionnelle II de l'OMS (107/277, 39 %) ou III (160/277, 58 %) ; avec, à l'état initial, une distance de marche moyenne parcourue en 6 minutes de 378 mètres et 326 mètres respectivement ; moins de patients étaient en classe I (1/277, 0,4 %) ou IV (9/277, 3 %) à l'état initial. Les patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 45 % ou une fraction de raccourcissement ventriculaire gauche < 0,2 n'ont pas été étudiés.

Le sildénafil (ou le placebo) a été ajouté au traitement de fond des patients, lequel était susceptible d'inclure une association d'anticoagulants, de digoxine, d'inhibiteurs calciques, de diurétiques ou d'oxygène. L'utilisation de prostacycline, d'analogues de la prostacycline et d'antagonistes des récepteurs de l'endothéline n'était pas autorisée en traitement d'association, et pas plus que ne l'était un apport supplémentaire en arginine. Les patients précédemment non-répondeurs à un traitement par bosentan étaient exclus de l'étude.

Le critère de jugement principal d'efficacité était l'évolution, entre l'état initial à l'inclusion et la 12^{ème} semaine, de la distance de marche parcourue en 6 minutes. Une augmentation statistiquement significative de la distance parcourue en 6 minutes a été observée dans les 3 groupes recevant une dose de sildénafil comparativement aux groupes recevant un placebo. Les augmentations de la distance parcourue en 6 minutes ajustée par rapport à l'effet dans le groupe placebo, ont été de 45 mètres (p < 0,0001), 46 mètres (p < 0,0001) et 50 mètres (p < 0,0001) pour les groupes recevant respectivement 20 mg, 40 mg et 80 mg de sildénafil 3 fois par jour. Aucune différence significative n'a été observée en termes d'effet entre les doses de sildénafil. Chez les patients dont la distance de marche à 6 minutes était initialement < 325 m, une amélioration a été observée avec des doses élevées (effet corrigé par rapport à l'effet dans le groupe placebo : 58 mètres, 65 mètres et 87 mètres avec respectivement 20 mg, 40 mg et 80 mg 3 fois par jour).

Une augmentation statistiquement significative de la distance parcourue en 6 minutes a été observée dans le groupe à la dose de 20 mg lors de l'analyse en fonction de la classe fonctionnelle OMS. Pour la classe fonctionnelle II et la classe fonctionnelle III, les augmentations de la distance de marche ajustée par rapport à l'effet dans le groupe placebo étaient respectivement de 49 mètres (p = 0,0007) et de 45 mètres (p = 0,0031).

L'amélioration de la distance parcourue en 6 minutes était apparente après 4 semaines de traitement et cet effet était toujours présent aux semaines 8 et 12. Les résultats étaient dans l'ensemble cohérents entre les sous-groupes déterminés en fonction de l'étiologie (HTAP idiopathique et associée à une maladie du tissu conjonctif), la classe fonctionnelle de l'OMS, le sexe, la race, la localisation, la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) et l'index de résistance vasculaire pulmonaire.

Les patients sous sildénafil toutes doses confondues ont obtenu une diminution statistiquement significative de leur PAPm et de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP) par rapport aux patients sous placebo. Les effets sur la PAPm, exprimés en valeur moyenne ajustée par rapport à la valeur de l'effet dans le groupe placebo, ont été de $-2,7$ mmHg ($p=0,04$), de -3 mmHg ($p=0,01$) et de $-5,1$ mmHg ($p<0,0001$) avec respectivement 20 mg, 40 mg et 80 mg de sildénafil trois fois par jour. Les effets du traitement, corrigés par rapport au placebo, sur la RVP étaient respectivement de -178 dyne.sec/cm⁵ ($p=0,0051$), de -195 dyne.sec/cm⁵ ($p=0,0017$) et de -320 dyne.sec/cm⁵ ($p<0,0001$), avec respectivement 20 mg, 40 mg et 80 mg de sildénafil trois fois par jour. La diminution de la RVP à la 12^{ème} semaine avec 20 mg, 40 mg et 80 mg de sildénafil trois fois par jour (11,2%, 12,9%, 23,3% par rapport à la valeur de base) a été proportionnellement plus importante que celle de la résistance vasculaire systémique (RVS) (7,2 %, 5,9%, 14,4%). L'effet du sildénafil sur la mortalité n'est pas connu.

Avec chacune des doses de sildénafil, un pourcentage plus important de patients (soit 28 %, 36 % et 42 % des patients ayant reçu respectivement 20 mg, 40 mg et 80 mg de sildénafil trois fois par jour) ont présenté une amélioration d'au moins une classe fonctionnelle OMS à la 12^{ème} semaine comparativement au placebo (7 %). Les odd ratio respectifs étaient de 2,92 ($p=0,0087$), 4,32 ($p=0,0004$) et 5,75 ($p<0,0001$).

Données de survie à long terme dans une population naïve

Les patients inclus dans l'étude pivot étaient éligibles pour participer à l'étude d'extension long terme en ouvert. A 3 ans, 87 % des patients recevaient la dose de 80 mg 3 fois par jour. Au total 207 patients ont été traités avec Sildenafil AB dans l'étude pivot, et la mortalité a été mesurée sur une période de suivie d'au moins 3 ans. Dans cette population, les estimations par la méthode de Kaplan-Meier des taux de survie à 1, 2 et 3 ans ont été respectivement de 96 %, 91 % et 82 %. La survie à 1, 2 et 3 ans des patients qui à l'inclusion étaient en classe fonctionnelle OMS II a été respectivement de 99 %, 91 % et 84 %, et pour les patients de la classe fonctionnelle OMS III à l'inclusion, la survie estimée était respectivement 94 %, 90 % et 81 %.

Données d'efficacité chez les patients adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire (lors de l'association à l'époprosténol)

Une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo a été conduite chez 267 patients présentant une HTAP, et stabilisés par l'administration intraveineuse d'époprosténol. Les patients présentant une HTAP incluaient ceux présentant une hypertension artérielle pulmonaire primitive (212/267, 79 %) et une HTAP associée à une maladie du tissu conjonctif (55/267, 21 %). La plupart des patients étaient en classe fonctionnelle II de l'OMS (68/267, 26 %) ou III (175/267, 66 %) ; moins de patients étaient en classe I (3/267, 1 %) ou IV (16/267, 6 %) à l'état initial ; la classe fonctionnelle de l'OMS de quelques patients (5/267, 2 %) était inconnue. Les patients étaient randomisés dans les groupes placebo ou sildénafil (selon un schéma posologique consistant en l'administration de doses croissantes partant de 20 mg, puis 40 mg, puis 80 mg, trois fois par jour en fonction de la tolérance) en cas d'administration combinée d'époprosténol par voie intraveineuse.

Le critère principal d'efficacité a été l'évolution, entre l'état initial et la semaine 16, du test de marche évaluant la distance parcourue en 6 minutes. Une amélioration statistiquement significative de la distance parcourue en 6 minutes a été observée pour le sildénafil par rapport au placebo. Une augmentation moyenne de la distance de marche parcourue de 26 mètres, corrigée par rapport au placebo, a été observée en faveur de sildénafil (95 % CI : 10,8, 41,2) ($p=0,0009$).

Pour les patients présentant une distance de marche initiale ≥ 325 m, l'effet du traitement a été de 38,4 m en faveur du sildénafil. Pour les patients présentant une distance de marche initiale < 325 m, l'effet du traitement a été de 2,3 m en faveur du placebo. Pour les patients présentant une HTAP primitive, l'effet du traitement a été de 31,1 m comparé à 7,7 m pour les patients présentant une HTAP associée à une maladie du tissu conjonctif. La différence de résultat entre ces sous-groupes de randomisation peut être due au hasard, compte tenu de la petite taille des échantillons de patients traités.

Les patients sous sildénafil ont obtenu une diminution statistiquement significative de leur PAPm par rapport aux patients sous placebo. Un effet moyen du traitement corrigé par rapport au placebo de $-3,9$ mmHg était observé en faveur de sildénafil (95 % CI : $-5,7$, $-2,1$) ($p=0,00003$). Le délai d'apparition d'une

aggravation clinique était un critère secondaire défini comme le délai entre la randomisation et la première apparition d'un événement caractérisant une aggravation clinique (décès, transplantation pulmonaire, initiation d'un traitement par bosentan, ou détérioration clinique nécessitant une modification du traitement par époprosténol). Le traitement par sildénafil a significativement retardé le délai d'apparition d'une aggravation clinique de l'HTAP par rapport au placebo ($p = 0,0074$). 23 patients ont présenté une aggravation clinique dans le groupe placebo (17,6 %) contre 8 patients dans le groupe sildénafil (6,0 %).

Données de survie à long terme dans l'étude utilisant l'époprosténol en traitement de fond :

Les patients inclus dans l'étude associant le sildénafil avec l'époprosténol étaient éligibles pour participer à une étude d'extension à long terme en ouvert. A 3 ans, 68 % des patients recevaient la dose de 80 mg 3 fois par jour. Au total 134 patients ont été traités avec Sildénafil AB dans l'étude initiale, et la survie à long terme a été évaluée sur une période minimale de 3 ans. Dans cette population, les estimations par la méthode de Kaplan-Meier des taux de survie à 1, 2 et 3 ans ont été respectivement de 92 %, 81 % et 74 %.

Efficacité et sécurité chez des patients adultes présentant une HTAP (en association avec du bosentan) Une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo a été menée chez 103 sujets cliniquement stables, traités par bosentan depuis au moins trois mois pour une HTAP (classe fonctionnelle II et III de l'OMS). Ces patients présentaient une HTAP primitive ou une HTAP associée à une connectivité et ont été randomisés pour recevoir soit un placebo, soit du sildénafil (20 mg trois fois par jour) en association avec du bosentan (62,5 à 125 mg deux fois par jour). Le critère principal d'efficacité était l'évolution de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes entre le début de l'étude et la semaine 12. Les résultats n'indiquent pas de différence significative en termes d'évolution moyenne de la distance parcourue par rapport au début de l'étude entre le groupe traité par sildénafil à la dose de 20 mg trois fois par jour et le groupe traité par placebo (13,62 m (95% IC: -3.89 à 31.12) et 14,08 m (95% IC: -1.78 à 29.95), respectivement).

Des différences ont été observées sur le test de marche de 6 minutes entre les patients du groupe HTAP primitive et ceux du groupe HTAP associée à une connectivité. Chez les sujets du groupe HTAP primitive (67 sujets), l'évolution moyenne par rapport à la valeur initiale était de 26,39 m (95% IC : 10.70 à 42.08) et 11,84 m (95% IC: -8.83 à 32.52) respectivement pour le sildénafil et le placebo. Toutefois, chez les sujets du groupe HTAP associée à une connectivité (36 sujets), l'évolution moyenne par rapport au début de l'étude était de -18,32 m (95% IC: -65.66 à 29.02) et 17,50 m (95% IC: -9.41 à 44.41) respectivement pour le sildénafil et le placebo.

Globalement, les effets indésirables étaient semblables dans les deux groupes de traitement (sildénafil plus bosentan contre bosentan seul) et correspondaient au profil de sécurité connu du sildénafil utilisé en monothérapie (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Effets sur la mortalité chez les adultes atteints d'HAP

Une étude visant à étudier les effets de différentes doses de sildénafil sur la mortalité chez les adultes atteints d'HTAP a été menée à la suite de l'observation d'un risque plus élevé de mortalité chez les patients pédiatriques prenant une dose élevée de trois fois par jour au sildénafil, en fonction du poids corporel, par rapport à ceux prenant une dose plus faible dans l'extension à long terme de l'essai clinique pédiatrique (voir ci-dessous Population pédiatrique - *Hypertension artérielle pulmonaire* - Données d'extension à long terme).

L'étude était une étude randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles chez 385 adultes atteints d'HTAP. Les patients ont été répartis au hasard 1:1:1 dans l'un des trois groupes posologiques (5 mg de trois fois par jour (4 fois plus faible que la dose recommandée), 20 mg de trois fois par jour (dose recommandée) et 80 mg (4 fois la dose recommandée)). Au total, la majorité des sujets étaient naïfs de traitement par HAP (83,4 %). Pour la plupart des sujets, l'étiologie de l'HTAP était idiopathique (71,7 %). La classe fonctionnelle OMS la plus courante était la classe III (57,7 % des sujets). Les trois groupes de traitement étaient bien équilibrés en ce qui concerne les données démographiques de base des strates de l'histoire du traitement de l'HTAP et l'étiologie de l'HTAP, ainsi que les catégories de classe fonctionnelle de l'OMS.

Les taux de mortalité étaient de 26,4 % (n = 34) pour la dose de trois fois par jour de 5 mg, de 19,5 % (n = 25) pour la dose de TID de 20 mg et de 14,8 % (n = 19) pour la dose de trois fois par jour de 80 mg.

Population pédiatrique

Hypertension artérielle pulmonaire

Un total de 234 patients âgés de 1 à 17 ans a été traité dans une étude randomisée en double aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles, à doses croissantes.

Les patients (38 % masculins et 62 % féminins) avaient un poids corporel $\geq$ 8 kg et une hypertension pulmonaire primitive (HPP) [33 %], ou une HTAP secondaire à une cardiopathie congénitale [shunt gauche-droit 37 %, chirurgie réparatrice 30 %]. Au cours de cet essai, 63 patients sur 234 (27 %) étaient âgés de moins de 7 ans (sildénafil administré à la dose faible n = 2; dose moyenne n = 17; dose élevée n = 28; placebo n = 16) et 171 des 234 patients (73 %) étaient âgés de 7 ans ou plus (sildénafil administré à dose faible n = 40; dose moyenne n = 38; dose élevée n = 49; placebo n = 44). À l'inclusion, la plupart des patients étaient en classe fonctionnelle OMS I (75/234 = 32 %) ou II (120/234 = 51 %), peu de patients étaient en Classe fonctionnelle OMS III (35/234 = 15 %) ou IV (1/234 = 0,4%); pour quelques patients (3/234 = 1,3 %), la classe fonctionnelle OMS était inconnue.

Les patients n'avaient jamais reçu de traitement spécifique pour l'HTAP au préalable et l'utilisation de prostacycline, des analogues de la prostacycline ou des antagonistes des récepteurs aux endothélines n'était pas autorisée dans l'étude, ainsi que la supplémentation en arginine, nitrates, alpha-bloquants ou inhibiteurs puissants du CYP450 3A4.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité de 16 semaines de traitement avec le sildénafil par voie orale dans une population de sujets pédiatriques pour améliorer la capacité à l'exercice mesurée par l'épreuve d'effort cardio-respiratoire chez les sujets capables de réaliser le test, n = 115). Les critères secondaires incluaient le suivi des paramètres hémodynamiques, l'évolution des symptômes cliniques et de la classe fonctionnelle selon la classification OMS, les modifications du traitement conventionnel et la mesure de la qualité de vie.

Les patients inclus étaient répartis dans l'un des trois groupes de traitement par sildénafil, dose faible (10 mg), moyenne (10-40 mg) ou élevée (20-80 mg) de Sildenafil AB administré trois fois par jour, ou dans le groupe placebo.

Les doses administrées dans chaque groupe étaient ajustées en fonction du poids corporel (voir rubrique 4.8). La proportion de sujets recevant un traitement conventionnel à l'inclusion (anticoagulants, digoxine, inhibiteurs calciques, diurétiques et/ou oxygène) était similaire chez les sujets recevant du sildénafil toutes doses confondues (47,7 %) et dans le groupe des sujets recevant le placebo (41,7 %).

Le critère principal de jugement était le pourcentage de variation de la VO₂ max entre la valeur initiale et la valeur mesurée à la 16^{ème} semaine, par rapport au placebo toutes doses confondues (Tableau 2).

Un total de 106 sujets sur 234 (45 %) était évaluable par le test d'effort cardio-respiratoire comprenant des enfants âgés de 7 ans ou plus et capables d'effectuer l'épreuve du test. Les enfants âgés de moins de 7 ans (sildénafil toutes doses confondues n = 47; placebo n = 16) étaient évaluables uniquement pour les critères secondaires.

La moyenne initiale de la VO₂ max était similaire entre les groupes de traitement par sildénafil (17,37 à 18,03 ml/kg/min), et légèrement plus élevée dans le groupe placebo (20,02 ml/kg/min). Le résultat de l'analyse principale comparant sildénafil toutes doses confondues versus placebo ne montrait pas de différence statistiquement significative (p = 0.056) (voir Tableau 2). La différence estimée entre la dose moyenne de sildénafil et le placebo était de 11,33% (IC 95 %: 1,72 à 20,94) (voir Tableau 2).

Tableau 2: Variation (%) de la valeur initiale de la VO₂ max contre placebo en fonction de la dose de traitement actif

Groupe de traitement sildénafil	Différence estimée	Intervalle de confiance à 95%
Faible dose (n=24)	3,81	-6,11, 13,73
Dose moyenne (n=26)	11,33	1,72, 20,94
Dose élevée (n=27)	7,98	-1,64, 17,60
Groupe toutes doses confondues (n=77)	7,71 (p = 0,056)	-0,19, 15,60

n=29 pour le groupe placebo

Estimation basée sur ANCOVA avec ajustement pour la valeur initiale de la VO₂ max, l'étiologie et le groupe de poids.

Une corrélation de l'intensité de l'effet observé en fonction de la dose administrée était observée pour la résistance vasculaire pulmonaire et la pression artérielle pulmonaire moyenne (mPAP). Une réduction de la résistance vasculaire pulmonaire, de 18 % (IC 95 %: 2 % à 32 %) et de 27 % (IC 95 %: 14 % à 39 %), par rapport au placebo étaient observées respectivement dans le groupe sildénafil à dose moyenne et dans celui à dose élevée ; alors qu'il n'était pas retrouvé de différence significative par rapport au placebo (différence de 2 %) dans le groupe de patients recevant la faible dose. Les variations moyennes de la mPAP par rapport à l'inclusion et comparativement au placebo, ont été de - 3,5 mmHg (IC 95 %: -8,9, 1,9) dans le groupe recevant sildénafil à dose moyenne et -7,3 mmHg (IC 95 %: -12,4, -2,1) dans le groupe recevant sildénafil à dose élevée. Dans le groupe traité par faible dose, la différence observée par rapport au placebo était faible (différence de 1,6 mmHg). Une amélioration de l'index cardiaque a été observée pour les trois groupes de sildénafil par rapport au placebo, de respectivement 10 %, 4 % et 15 % dans les groupes recevant une dose faible, moyenne ou élevée.

Des améliorations significatives de la classe fonctionnelle par rapport au placebo ont été observées seulement chez les sujets à dose élevée de sildénafil. Les odd-ratio par rapport au placebo des groupes de dose faible, moyenne ou élevée de sildénafil étaient respectivement de 0,6 (IC 95 %: 0,18, 2,01), 2,25 (IC 95 %: 0,75, 6,69) et 4,52 (IC 95 %: 1,56, 13,10).

Données issues de la phase d'extension de traitement à long-terme de l'étude

Sur les 234 patients pédiatriques traités dans le cadre de l'étude à court terme contrôlée contre placebo, 220 ont été inclus dans la phase d'extension à plus long-terme. Les enfants du groupe placebo ont été randomisés dans les groupes sildénafil. Les enfants de poids corporel ≤ 20 kg ont été inclus dans les groupes à dose moyenne ou élevée (1:1), tandis que ceux dont le poids était > 20 kg ont été inclus dans les groupes à dose faible, moyenne ou élevée (1:1:1). Sur les 229 enfants ayant reçu le sildénafil, 55 ont été inclus dans le groupe à dose faible, 74 dans le groupe à dose moyenne et 100 dans le groupe à dose élevée. Dans les études à court et à long terme, la durée totale du traitement depuis le début de l'étude en double aveugle allait de 3 à 3129 jours. Dans les groupes d'enfants traités par sildénafil, la durée médiane de traitement était de 1696 jours (à l'exclusion des 5 enfants ayant reçu un placebo au cours de la phase en double aveugle et qui n'ont pas participé à la phase d'extension à long-terme).

La survie à 3 ans estimée par la méthode de Kaplan-Meier, était respectivement de 94 %, 93 % et 85% dans les groupes de patients recevant le sildénafil à doses faible, moyenne et élevée chez les patients de poids corporel > 20 kg. Chez les patients de poids corporel ≤ 20 kg à l'inclusion, elle était respectivement de 94 % et 93 % dans les groupes recevant le sildénafil à doses moyenne et élevée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Pendant l'étude, 42 décès sont survenus au total pendant la phase de traitement ou lors de la phase de suivi.

Trente-sept d'entre eux sont survenus avant la décision prise par le Comité de contrôle des données, de réduire progressivement la dose administrée aux enfants suite à l'observation d'un déséquilibre du taux de mortalité corrélé à la dose reçue. Sur ces 37 décès, le nombre (%) de décès était respectivement de 5/55 (9,1 %), 10/74 (13,5 %) et 22/100 (22 %) dans les groupes de sildénafil à dose faible, moyenne et élevée. Cinq décès supplémentaires ont été rapportés par la suite. Les causes des décès étaient liées à une HTAP. Les doses utilisées en traitement de l'HTAP en pédiatrie ne doivent pas dépasser celles recommandées (voir rubriques 4.2 et 4.4).

L'analyse de la VO₂ max a été réalisée à partir des données obtenues lors de la phase contrôlée versus placebo 1 an après le début de l'étude. Chez les patients traités par le sildénafil, physiquement aptes à effectuer le test d'effort cardio-respiratoire, 59/114 sujets (52 %) n'ont montré aucune détérioration de la VO₂ max par rapport à la valeur au début du traitement. De même, après 1 an d'évaluation 191 des 229 sujets (83 %) ayant reçu du sildénafil ont soit maintenu soit amélioré leur classe fonctionnelle OMS.

Hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né

Une étude randomisée, en double aveugle contrôlée contre placebo, en deux groupes parallèles a été menée chez 59 nouveau-nés présentant une hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né (HPPN) ou une insuffisance respiratoire hypoxique (IRH) et à risque d'HPPN avec un indice d'oxygénation (IO) > 15 et < 60. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du sildénafil intraveineux lorsqu'il est associé au monoxyde d'azote inhalé (NOi) comparativement au monoxyde d'azote inhalé seul.

Les critères d'évaluation principaux étaient le taux d'échec thérapeutique, défini comme le besoin d'un traitement supplémentaire pour traiter l'HPPN, le besoin d'une oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) ou le décès pendant l'étude, et la durée de traitement par le monoxyde d'azote inhalé après l'administration du sildénafil par voie intraveineuse chez les patients non en échec thérapeutique. La différence entre les deux groupes de traitement des taux d'échec thérapeutiques n'était pas statistiquement significative (27,6 % dans le groupe de traitement NOi + sildénafil intraveineux et 20,0 % dans le groupe de traitement NOi + placebo). Chez les patients non en échec thérapeutique, la durée moyenne du traitement par NOi après l'administration du sildénafil administré par voie intraveineuse était la même, soit environ 4,1 jours, dans les deux groupes de traitement.

Des effets indésirables survenus sous traitement et des effets indésirables graves ont été rapportés chez respectivement 22 (75,9 %) et 7 (24,1 %) sujets du groupe de traitement NOi + sildénafil intraveineux, et chez respectivement 19 (63,3 %) et 2 (6,7 %) sujets du groupe NOi + placebo. Les effets indésirables apparus sous traitement le plus souvent rapportés dans le groupe de traitement NOi + sildénafil intraveineux étaient : hypotension (8 patients [27,6 %]), hypokaliémie (7 patients [24,1 %]), anémie (4 patients [13,8 %]), syndrome de sevrage (4 patients [13,8 %]) et bradycardie (3 patients [10,3 %]). Les effets indésirables apparus sous traitement le plus souvent rapportés dans le groupe de traitement NOi + placebo étaient : pneumothorax (4 patients [13,3 %]), anémie (3 patients [10,0 %]), oedème (3 patients [10,0 %]), hyperbilirubinémie (3 patients [10,0 %]), augmentation de la protéine C réactive (3 patients [10,0 %]) et hypotension (3 patients [10,0 %]) (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le sildénafil est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues en 30 à 120 minutes (médiane : 60 minutes) après administration orale chez un sujet à jeun. La biodisponibilité orale absolue est de 41 % en moyenne (intervalle : 25 à 63 %). Après une administration orale trois fois par jour de sildénafil, l'ASC et la C_{max} augmentent proportionnellement à la dose pour les doses se situant entre 20 et 40 mg. Après des doses orales de 80 mg trois fois par jour, une augmentation supérieure à une augmentation proportionnelle à la dose des concentrations plasmatiques de sildénafil a été observée. Chez des patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, la biodisponibilité orale du sildénafil après une dose de 80 mg trois fois par jour était en moyenne 43% (IC de

90 % : 27 %-60 %) supérieure comparativement aux doses plus faibles.

Lorsque le sildénafil est pris avec de la nourriture, la vitesse d'absorption est diminuée avec un allongement moyen du T_{max} de 60 minutes et une diminution moyenne de la C_{max} de 29 %, cependant, l'étendue de l'absorption n'a pas été significativement affectée (ASC diminuée de 11 %).

Distribution

Le volume de distribution moyen (V_{SS}) à l'état d'équilibre du sildénafil est de 105 l, ce qui suggère une distribution tissulaire. Après des doses orales de 20 mg trois fois par jour, la concentration plasmatique totale maximale moyenne du sildénafil à l'état d'équilibre est d'environ 113 ng/ml. Le sildénafil et son principal métabolite circulant, N-déméthylé sont approximativement liés à 96 % aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines est indépendante des concentrations médicamenteuses totales.

Métabolisation

Le sildénafil est principalement éliminé par les isoenzymes microsomaux hépatiques CYP3A4 (voie principale) et CYP2C9 (voie secondaire). Le principal métabolite circulant est produit par N-déméthylation du sildénafil. Le profil de sélectivité de ce métabolite envers les phosphodiésterases est similaire à celui du sildénafil ; *in vitro*, sa puissance d'inhibition vis à vis de la PDE5 est environ la moitié de celle de la molécule mère. Ce métabolite N-déméthylé est ensuite lui-même métabolisé avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 4 heures. Chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, les concentrations plasmatiques du métabolite N-déméthylé représentent approximativement 72 % de celles du sildénafil après une administration de doses de 20 mg trois fois par jour (traduisant une contribution de 36 % aux effets pharmacologiques du sildénafil). L'effet ultérieur sur l'efficacité n'est pas connu.

Élimination

Le coefficient d'épuration total du sildénafil est de 41 l/h avec une demi-vie d'élimination terminale qui en résulte de 3 à 5 heures. Après administration orale ou intraveineuse, le sildénafil est éliminé sous forme de métabolites, principalement dans les fèces (environ 80 % de la dose orale administrée) et, dans une moindre mesure, dans les urines (environ 13 % de la dose orale administrée).

Pharmacocinétique dans des groupes de patients particuliers

Sujets âgés

Chez des volontaires sains âgés (65 ans ou plus), la clairance du sildénafil était diminuée entraînant des concentrations plasmatiques de sildénafil et de son métabolite N-déméthylé supérieures d'environ 90% à celles observées chez des volontaires sains plus jeunes (âgés de 18 à 45 ans). En raison de différences liées à l'âge en matière de liaison aux protéines plasmatiques, l'augmentation correspondante des concentrations plasmatiques libres de sildénafil était d'environ 40 %.

Insuffisants rénaux

Chez des volontaires présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine = 30 à 80 ml/min), le profil pharmacocinétique du sildénafil n'était pas modifié après une administration unique de 50 mg par voie orale. Chez des volontaires présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la clairance du sildénafil était diminuée, ce qui entraînait des augmentations moyennes de l'ASC et de la C_{max} de 100 % et 88 % respectivement par rapport aux volontaires de même âge sans insuffisance rénale. De plus, l'ASC et la C_{max} du métabolite N-déméthylé étaient significativement augmentées, respectivement de 200 % et 79 % chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère par rapport aux sujets avec une fonction rénale normale.

Insuffisants hépatiques

Chez des volontaires présentant une cirrhose hépatique légère à modérée (Classes Child-Pugh A et B), la clairance du sildénafil était diminuée, entraînant une augmentation de l'ASC (85 %) et de la C_{max} (47 %) par rapport aux volontaires de même âge sans insuffisance hépatique. De plus, les valeurs de l'ASC et de la C_{max} du métabolite N-déméthylé étaient significativement augmentées de 154 % et 87 % respectivement chez les sujets cirrhotiques par rapport aux sujets avec une fonction hépatique normale. Les caractéristiques

pharmacocinétiques du sildénafil n'ont pas été étudiées chez les insuffisants hépatiques sévères.

Pharmacocinétique de population

Chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, les concentrations moyennes à l'état d'équilibre étaient de 20 à 50 % plus élevées que celles des volontaires sains sur l'échelle de doses étudiée de 20 à 80 mg trois fois par jour. Un doublement de la C_{min} a été observé par rapport aux volontaires sains. Ces deux observations suggèrent une clairance inférieure et/ou une biodisponibilité orale supérieure du sildénafil chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire par rapport aux volontaires sains.

Population pédiatrique

L'analyse du profil pharmacocinétique du sildénafil chez les patients inclus dans les études cliniques pédiatriques, a montré que le poids corporel est un facteur prédictif de l'exposition systémique au médicament chez l'enfant. La demi-vie plasmatique du sildénafil est comprise entre 4,2 et 4,4 heures pour des sujets de poids corporel allant de 10 à 70 kg, sans que soit retrouvée de différence pouvant apparaître comme cliniquement significative. La C_{max} après une dose unique de 20 mg de sildénafil administrée per os a été estimée à 49, 104 et 165 ng/ml pour des patients dont le poids corporel est respectivement de 70, 20 et 10 kg. La C_{max} après une dose unique de 10 mg de sildénafil administrée per os a été estimée à 24, 53 et 85 ng/ml pour des patients dont le poids corporel est respectivement de 70, 20 et 10 kg. Le T_{max} a été estimé à approximativement 1 heure et était globalement indépendant du poids corporel.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de cancérogénèse, de toxicité sur les fonctions de reproduction et sur le développement embryofœtal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez des nouveau-nés de rats traités avant et après la naissance par 60mg/kg de sildénafil, une diminution de la taille de la portée, du poids du nouveau-né au jour 1 et de la survie à 4 jours a été constatée à des expositions de l'ordre de 50 fois l'exposition attendue chez l'homme pour une dose de 20 mg trois fois par jour. Des effets dans les études non cliniques ont été observés à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale lors de l'administration chez l'homme pour leur accorder une valeur prédictive pour l'utilisation en pratique clinique.

Il n'a pas été observé d'effets indésirables qui pourraient avoir une signification clinique, chez l'animal à des niveaux d'exposition cliniquement significatifs qui n'aient pas été également observés dans les études cliniques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé:

Hydrogénophosphate de calcium
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Lactose monohydraté
Hypromellose (2910) 15 cP
Dioxyde de titane (E171)
Triacétine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sildenafil AB comprimés pelliculés sont disponibles sous plaquettes en PVC/PVdC – Aluminium claire contenant 28, 30, 90 et 300 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Aurobindo S.A.,
Av. E. Demunter 5 box 8,
1090 Bruxelles

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sildenafil AB 20 mg comprimés pelliculés: BE534417

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 09/2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 10/2022.
Date d'approbation: 10/2022.