

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Balcoga 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc, rond (diamètre : 7,1 mm) et biconvexe, avec l'inscription « 20 » en relief sur une face

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire en vue d'améliorer la tolérance à l'effort de patients adultes en classe fonctionnelle II et III de l'OMS. L'efficacité du médicament a été prouvée en cas d'hypertension artérielle pulmonaire primitive et d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une maladie du tissu conjonctif.

Population pédiatrique

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients pédiatriques âgés entre 1 et 17 ans. L'efficacité du médicament en termes d'amélioration de la tolérance à l'effort ou de l'hémodynamique pulmonaire a été prouvée en cas d'hypertension artérielle pulmonaire primitive et d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit uniquement être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. En cas de détérioration de l'état clinique malgré le traitement par sildénafil, des alternatives thérapeutiques doivent être envisagées.

Posologie

Adultes

La dose recommandée est de 20 mg, trois fois par jour. Les médecins doivent conseiller aux patients ayant oublié de prendre le sildénafil de prendre une dose dès que possible et de poursuivre ensuite avec la posologie habituelle. Les patients ne doivent pas prendre une dose double pour compenser la dose oubliée.

Population pédiatrique (1 à 17 ans)

Chez les patients pédiatriques âgés entre 1 et 17 ans, la dose recommandée est la suivante : 10 mg, trois fois par jour, chez les patients pesant 20 kg ou moins ; 20 mg, trois fois par jour, chez les patients pesant plus de 20 kg. Les doses utilisées chez les patients pédiatriques dans le traitement de l'HTAP ne doivent pas dépasser les doses recommandées (voir également rubriques 4.4 et 5.1).

Le comprimé de 20 mg ne doit pas être utilisé dans les cas où 10 mg, trois fois par jour, devraient être administrés chez les patients plus jeunes. D'autres formes pharmaceutiques sont disponibles pour l'administration à des patients pesant 20 kg ou moins et aux patients plus jeunes, qui ne sont pas en mesure d'avaler les comprimés.

Patients utilisant d'autres médicaments

De manière générale, tout ajustement posologique ne sera envisagé qu'après avoir soigneusement évalué le rapport bénéfice-risque. Une diminution de la posologie à raison de 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 raison de 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 téliithromycine et la néfazodone. Pour une utilisation du sildénafil avec les inhibiteurs du CYP3A4 les plus puissants, voir rubrique 4.3. Un ajustement posologique du sildénafil peut être nécessaire en cas d'administration concomitante avec des inducteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique de n'est requis chez les patients âgés. L'efficacité clinique, mesurée sur la distance de marche parcourue en 6 minutes, peut être moindre chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

Un ajustement de la dose initiale n'est pas requise chez les patients présentant une insuffisance rénale, y compris une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Une diminution de la posologie à raison de 20 mg, deux fois par jour, doit être envisagée après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque, uniquement si le traitement n'est pas bien toléré.

Insuffisance hépatique

Un ajustement de la dose initiale n'est pas requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique (classes A et B de la classification Child-Pugh). Une diminution de la posologie à raison de 20 mg, deux fois par jour, doit être envisagée après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice-risque, uniquement si le traitement n'est pas bien toléré.

Le sildénafil est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de la classification de Child-Pugh) (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 du sildénafil dans d'autres indications chez les enfants âgés de moins de 1 an n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Arrêt du traitement

Des données limitées suggèrent que l'interruption brutale du sildénafile n'est pas associée à un effet rebond avec aggravation de l'hypertension artérielle pulmonaire. Toutefois, afin d'éviter une éventuelle détérioration clinique soudaine pendant l'interruption du traitement, une diminution progressive de la posologie doit être prise en considération. Une surveillance accrue est recommandée pendant la période d'interruption.

Mode d'administration

Sildénafile est pour voie orale uniquement. Les comprimés doivent être pris environ toutes les 6 à 8 heures, au cours ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

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

Administration concomitante avec des 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 la PDE5, y compris le sildénafile, avec des stimulateurs de la guanylate cyclase, comme le riociguat, est contre-indiquée étant donné que cela peut potentiellement entraîner une hypotension symptomatique (voir rubrique 4.5).

Association avec les inhibiteurs du CYP3A4 les plus puissants (ex. : le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir) (voir rubrique 4.5).

Patients ayant une perte de la vision d'un œil en raison d'une neuropathie optique ischémique antérieure non artérielle (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 sildénafile n'a pas été étudiée au sein des sous-groupes de patients suivants et son utilisation est par conséquent contre-indiquée :

Insuffisance hépatique sévère

Antécédents récents d'AVC ou d'infarctus du myocarde

Hypotension sévère (tension artérielle < 90/50 mmHg) à l'instauration

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'efficacité du sildénafile n'a pas été établie chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire sévère (classe fonctionnelle IV). Si la situation clinique se détériore, les traitements recommandés à un stade sévère de la maladie (ex. : l'époprosténol) doivent être envisagés (voir rubrique 4.2). Le rapport bénéfice-risque du sildénafile n'a pas été établi chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire sévère (classe fonctionnelle I de l'OMS).

Des études sur le sildénafile ont été réalisées dans les formes d'hypertension artérielle pulmonaire primitive (idiopathique) et d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une maladie du tissu conjonctif ou à une maladie cardiaque congénitale (voir rubrique 5.1). L'utilisation du sildénafile dans d'autres formes d'HTAP est déconseillée.

Au cours de la phase d'extension de suivi à long terme d'une étude pédiatrique, une augmentation du

nombre de décès a été observée chez les patients recevant des doses supérieures à celles recommandées. Par conséquent, les doses utilisées chez les patients pédiatriques dans le traitement de l'HTAP ne doivent pas dépasser les doses recommandées (voir également rubriques 4.2 et 5.1).

Rétinite pigmentaire

La sécurité 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 phosphodiesterases rétinienne) et par conséquent, l'utilisation du sildénafil est déconseillée.

Effet vasodilatateur

Lors de la prescription du sildénafil, il conviendra de bien tenir compte du fait que les patients présentant des maladies sous-jacentes puissent être affectés par les effets vasodilatateurs légers à modérés du sildénafil ; par exemple, les patients souffrant d'hypotension ou présentant une déplétion hydrique, une obstruction sévère du débit du ventricule gauche ou une dystonie neurovégétative (voir rubrique 4.4).

Facteurs de risque cardiovasculaires

Dans le cadre de l'expérience acquise suite à la mise sur le marché du sildénafil indiqué dans la dysfonction érectile chez l'homme, des événements cardiovasculaires graves – y compris un infarctus du myocarde, un angor instable, une mort subite d'origine cardiaque, des arythmies ventriculaires, des hémorragies vasculaires cérébrales, un accident ischémique transitoire, une hypertension et une hypotension ont été rapportés en association temporelle avec l'utilisation du 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 peu de temps après l'utilisation du sildénafil sans rapport sexuel. Il n'est pas possible de déterminer si ces événements sont directement liés à ces facteurs ou bien à d'autres facteurs.

Priapisme

Le sildénafil doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une malformation anatomique du pénis (comme une angulation, une fibrose 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).

Dans le cadre de l'expérience acquise suite à la mise sur le marché du sildénafil, des cas d'érection prolongée et de priapisme ont été rapportés. 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 drépanocytose

Le sildénafil ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire due à une drépanocytose. Dans le cadre d'une étude clinique, des crises vaso-occlusives ayant entraîné l'hospitalisation du patient ont été rapportées plus fréquemment chez les patients recevant du sildénafil que chez ceux recevant un placebo, ce qui a donné lieu à une interruption anticipée de l'étude.

Événements visuels

Des cas de troubles visuels ont été rapportés de manière spontanée suite à la prise du sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5. Des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique, une maladie rare, ont été rapportés de manière spontanée et dans le cadre d'une étude observationnelle

suite à la prise du 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).

Alpha-bloquants

Il convient de faire preuve de prudence lorsque le sildénafil est administré à des patients recevant un alpha-bloquant car une administration concomitante peut entraîner une hypotension symptomatique chez les individus sensibles (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 sildénafil. Les médecins doivent conseiller les patients quant à l'attitude à adopter en cas de symptômes d'une hypotension orthostatique posturale.

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 aucune donnée sur la sécurité du sildénafil lors de son administration chez des patients présentant des troubles hémorragiques ou un ulcère gastroduodéal évolutif. Par conséquent, le sildénafil doit être administré à ces patients uniquement après avoir soigneusement évalué le rapport bénéfice-risque.

Antagonistes de la vitamine K

Chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, le risque de saignement peut être accru lorsque le sildénafil est instauré chez des patients utilisant déjà un antagoniste de la vitamine K (AVK), notamment chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire due à une maladie du tissu conjonctif.

Maladie veino-occlusive

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation du sildénafil chez les patients présentant une hypertension pulmonaire associée à une maladie pulmonaire veino-occlusive. Toutefois, des cas d'œdèmes pulmonaires menaçant le pronostic vital ont été rapportés lorsque des vasodilatateurs (principalement la prostacycline) ont été utilisés chez ces patients. Par conséquent, si des signes d'œdèmes pulmonaires surviennent lors de l'administration du sildénafil chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, l'éventualité d'une maladie veino-occlusive doit être prise en compte.

Utilisation du sildénafil avec le bosentan

L'efficacité du sildénafil chez des patients déjà sous 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 du sildénafil lorsqu'il est administré avec d'autres inhibiteurs de la PDE5, y compris le Viagra, n'ont pas été étudiées dans l'HTAP. Le recours à de telles associations n'est donc pas recommandé (voir rubrique 4.5).

Balcoga contient du sodium

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

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

Effets des autres médicaments sur le sildénafil

Etudes in vitro

Le sildénafil est principalement métabolisé par les isoformes 3A4 (voie principale) et 2C9 (voie secondaire) du cytochrome P450. 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 posologiques, voir rubriques 4.2 et 4.3.

Etudes in vivo

L'administration du sildénafil par voie orale en concomitance avec l'époprosténol par voie intraveineuse a été étudiée (voir rubriques 4.8 et 5.1).

L'efficacité et la sécurité du sildénafil administré en concomitance avec d'autres traitements contre l'hypertension artérielle pulmonaire (ex. : l'ambrisentan, l'iloprost) n'ont pas été étudiées dans le cadre des essais cliniques contrôlés. Il est par conséquent recommandé de faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante.

La sécurité et l'efficacité du sildénafil, lorsqu'il est administré en concomitance avec d'autres inhibiteurs de la PDE5, n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire (voir rubrique 4.4).

L'analyse pharmacocinétique de population des données issues d'essais cliniques sur l'hypertension artérielle pulmonaire a montré une diminution de la clairance du sildénafil et/ou une augmentation de sa biodisponibilité orale lorsqu'il est administré en concomitance avec des substrats du CYP3A4 et lorsqu'il est administré en concomitance avec des substrats du CYP3A4 et des bêtabloquants. Il s'agissait des 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 au sildénafil des patients prenant des substrats du CYP3A4 ou des substrats du CYP3A4 et des bêtabloquants était respectivement plus élevée de 43 % et 66 %, 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 le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir).

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

L'administration du bosentan (un inducteur modéré du CYP3A4, CYP2C9 et éventuellement du CYP2C19) à raison de 125 mg, deux fois par jour, en concomitance avec du sildénafil à raison de 80 mg, trois fois par jour (à l'état d'équilibre), pendant 6 jours, chez des volontaires sains, a abouti à une diminution de 63 % de l'AUC du sildénafil. Une analyse pharmacocinétique de population des données issues des essais cliniques portant sur l'utilisation du sildénafil chez des patients adultes présentant une HTAP – dont 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 et associée à une dose stable de bosentan (62,5 à 125 mg, deux fois par jour) – a montré une diminution de l'exposition au sildénafil en raison de l'administration concomitante du bosentan, qui était 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 utilisant des inducteurs puissants du CYP3A4, tels que la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, le millepertuis perforé et la rifampicine.

L'administration du ritonavir – un inhibiteur de la protéase du VIH et un inhibiteur très puissant du P450 (500 mg, deux fois par jour) à l'état d'équilibre, en concomitance avec du sildénafil (100 mg, en une seule prise), a entraîné une augmentation de 300 % (4 fois) de la $C_{\max}$ du sildénafil et une augmentation de 1 000 % (11 fois) de l'AUC plasmatique 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 P450. Sur la base de ces résultats pharmacocinétiques, l'administration du sildénafil en concomitance avec du ritonavir est contre-indiquée chez les patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire (voir rubrique 4.3).

L'administration du saquinavir – un inhibiteur de la protéase du VIH et un inhibiteur du CYP3A4 (1 200 mg, trois fois par jour) à l'état d'équilibre, en concomitance avec du sildénafil (100 mg, en une seule prise), a entraîné une augmentation de 140 % de la $C_{\max}$ du sildénafil et une augmentation de 210 % de l'AUC du sildénafil. Le sildénafil n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du saquinavir. Pour les recommandations posologiques, voir rubrique 4.2.

Lors de l'administration d'une dose de 100 mg de sildénafil avec de l'érythromycine – un inhibiteur modéré du CYP3A4 – à l'état d'équilibre (500 mg, deux fois par jour pendant 5 jours), une augmentation de 182 % de l'exposition systémique (AUC) au sildénafil a été observée. Pour les recommandations posologiques, 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'AUC, la $C_{\max}$, le $t_{\max}$, la constante de vitesse d'élimination ou sur la demi-vie du sildénafil ou de son principal métabolite circulant. Aucun ajustement posologique n'est requis. La 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 lorsqu'elle a été administrée en concomitance avec le sildénafil (50 mg) à des volontaires sains. Aucun ajustement posologique n'est requis.

On s'attend à ce que les inhibiteurs les plus puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'itraconazole aient des effets similaires à ceux du ritonavir (voir rubrique 4.3). On s'attend à ce que les inhibiteurs du CYP3A4 (ex. : la clarithromycine, la télichromycine et la néfazodone) aient un effet intermédiaire entre celui du ritonavir et celui des inhibiteurs du CYP3A4 (ex. : le saquinavir ou l'érythromycine), une multiplication de l'exposition par 7 étant supposée. Par conséquent, des ajustements posologiques seront recommandés lors de l'utilisation d'inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubrique 4.2).

L'analyse pharmacocinétique de population chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire a suggéré que l'administration concomitante de bêtabloquants en association avec des substrats du CYP3A4 pourraient entraîner une augmentation supplémentaire de l'exposition au sildénafil par rapport à lorsque des substrats du CYP3A4 sont administrés seuls.

Le jus de pamplemousse est un faible inhibiteur du métabolisme induit par le CYP3A4 au niveau de la paroi intestinale et peut entraîner de légères augmentations des taux plasmatiques du sildénafil. Aucun ajustement posologique n'est requis, mais l'utilisation du sildénafil en concomitance avec le jus de pamplemousse est déconseillée.

Des doses uniques antiacides (hydroxyde de magnésium / hydroxyde d'aluminium) n'ont pas affecté la biodisponibilité du sildénafil.

L'administration concomitante de contraceptifs oraux (30 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de lévonorgestrel) n'a pas affecté la pharmacocinétique du sildénafil.

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

Effets du sildénafil sur d'autres médicaments

Etudes in vitro

Le sildénafil est un faible inhibiteur des isoformes de cytochrome P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 (CI₅₀ > 150 µM).

Aucune donnée d'interaction entre le sildénafil et des inhibiteurs non spécifiques des phosphodiésterases (ex. : la théophylline ou le dipyridamole) n'est disponible.

Etudes in vivo

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

Le sildénafil n'a eu aucun effet significatif sur l'exposition à l'atorvastatine (AUC augmentée de 11 %), ce qui suggère que le sildénafil n'a pas d'effet pertinent sur le CYP3A4.

Aucune interaction n'a été observée entre le sildénafil (100 mg en dose unique) et l'acénocoumarol. Le sildénafil (50 mg) n'a pas potentialisé la prolongation du temps de saignement induit par l'acide acétylsalicylique (150 mg).

Le sildénafil (50 mg) n'a pas potentialisé les effets hypotenseurs de l'alcool chez des volontaires sains ayant des taux sanguins d'alcool moyens maximaux de 80 mg/dl.

Dans le cadre d'une étude menée auprès de volontaires sains, le sildénafil (80 mg, trois fois par jour) à l'état d'équilibre a entraîné une augmentation de 50 % de l'AUC du bosentan (125 mg, deux fois par jour). Une analyse pharmacocinétique de population a été menée sur des données issues d'une étude réalisée auprès de patients adultes présentant une HTAP et recevant un traitement de fond par bosentan (62,5 à 125 mg, deux fois par jour) ; celle-ci a indiqué une augmentation (20 % [IC à 95 % : 9,8 – 30,8]) de l'AUC du bosentan lors de l'administration concomitante du sildénafil à l'état d'équilibre (20 mg, trois fois par jour), plus faible que celle observée chez les volontaires sains lorsque le bosentan est associé à 80 mg de sildénafil trois fois par jour (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Dans le cadre d'une étude d'interaction spécifique, où le sildénafil (100 mg) a été administré en concomitance avec de l'amlodipine chez des patients hypertendus, une diminution supplémentaire de la pression artérielle systolique en position couchée était 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, la doxazosine (un alpha-bloquant – 4 et 8 mg) et le sildénafil (25, 50 ou 100 mg) ont été administrés simultanément à des patients présentant une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), stabilisés par un traitement par doxazosine. Au sein de ces populations étudiées, des diminutions moyennes supplémentaires des pressions artérielles systolique et diastolique en position couchée de 7/7, 9/5 et 8/4 mmHg, respectivement, et des diminutions moyennes supplémentaires de la pression artérielle en position debout de 6/6, 11/4 et 4/5 mmHg, respectivement, ont été observées. Lorsque le sildénafil et la doxazosine ont été administrés en concomitance chez des patients stabilisés par un traitement par doxazosine, une hypotension orthostatique symptomatique a été observée de manière peu fréquente chez les patients. Ces symptômes comprenaient des sensations vertigineuses et des étourdissements, hors syncope. Une administration concomitante du sildénafil chez des patients recevant un alpha-bloquant peut entraîner une hypotension symptomatique chez les individus sensibles (voir rubrique 4.4).

Le sildénafil (100 mg en dose unique) n'a pas affecté la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du saquinavir, qui est un inhibiteur de la protéase du VIH et un substrat/inhibiteur du CYP3A4.

Conformément aux effets connus qu'il a sur la voie monoxyde d'azote / guanosine monophosphate cyclique (GMPc) (voir rubrique 5.1), le sildénafil potentialise les effets hypotenseurs des dérivés nitrés. Son administration en concomitance avec des donneurs de monoxyde d'azote ou des dérivés nitrés sous quelque forme que ce soit est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Riociguat : des études précliniques ont mis en évidence une diminution supplémentaire de la pression artérielle systémique lorsque des inhibiteurs de la PDE5 ont été associés au riociguat. Au cours des études cliniques, il a été montré que le riociguat augmente les effets hypotenseurs des inhibiteurs de la PDE5. Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice clinique de l'association au sein de la population étudiée. L'utilisation concomitante du riociguat avec des inhibiteurs de la PDE5 – comme le sildénafil – est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Le sildénafil n'a eu aucun impact cliniquement significatif sur les taux 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

Des études d'interaction n'ont été réalisées que chez les adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

En raison du manque de données sur les effets du sildénafil chez les femmes enceintes, le sildénafil n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer, à moins que des mesures contraceptives adéquates ne soient utilisées.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du sildénafil chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse et le

développement embryonnaire/fœtal. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur le développement de l'enfant après la naissance (voir rubrique 5.3).

En raison du manque de données disponibles, le sildénafil ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes, à moins que cela ne soit strictement nécessaire.

Allaitement

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes qui allaitent. Les données recueillies auprès d'une femme allaitante indiquent que le sildénafil et son métabolite actif (le N-desméthyl-sildénafil) sont excrétés dans le lait maternel en très petites quantités. Aucune donnée clinique n'est disponible sur les événements indésirables chez les nourrissons, mais les quantités ingérées ne devraient pas entraîner d'effets indésirables. Les médecins prescripteurs devront évaluer avec soin le besoin clinique de la mère en sildénafil et les effets indésirables susceptibles de survenir chez l'enfant allaité.

Fertilité

Les données précliniques n'ont révélé aucun risque particulier pour les humains, sur la base des études conventionnelles sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

Le sildénafil peut avoir un impact modéré 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 être conscients de la manière dont ils pourraient être affectés par le sildénafil avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil d'innocuité

Au cours de l'étude pivot contre placebo utilisant le sildénafil dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, un total de 207 patients a été randomisé et traité avec 20, 40 ou 80 mg de sildénafil, trois fois par jour, et 70 patients ont été randomisés dans le groupe placebo. La durée du traitement était d'au moins 12 semaines. La fréquence globale d'interruptions du traitement chez les patients traités par sildénafil aux doses de 20, 40 et 80 mg, trois fois par jour, a été respectivement de 2,9, 3 et 8,5 %, comparativement à 2,9 % sous placebo. Parmi les 277 sujets traités dans l'étude pivot, 259 d'entre eux 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 ont reçu le sildénafil à raison de 80 mg, trois fois par jour.

Au cours d'une étude contre placebo utilisant le sildénafil 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 sildénafil (selon une augmentation de la dose progressive, de 20 mg à 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 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 % en comparaison à 10,7 % chez les patients traités par placebo/époprosténol. Les effets indésirables récemment rapportés, qui sont survenus plus fréquemment au sein du groupe

traité par sildénafil/époprosténol comprenaient les suivants : une hyperhémie oculaire, une vision trouble, une congestion nasale, des sueurs nocturnes, un mal de dos et une sécheresse de la bouche. Les effets indésirables connus (ex. : les maux de tête, les bouffées de chaleur, les douleurs dans les extrémités et les œdèmes) ont été observés plus fréquemment chez les patients traités par sildénafil/époprosténol que chez les patients traités par placebo/époprosténol. Parmi les sujets ayant terminé l'étude initiale, 242 d'entre eux ont été inclus dans une étude de suivi à long terme. Des doses allant jusqu'à 80 mg, trois fois par jour ont été administrées et après 3 ans, 68 % des 133 patients restés sous traitement ont reçu le sildénafil à raison de 80 mg, trois fois par jour.

Dans le cadre des deux études contre placebo, les événements indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables rapportés le plus fréquemment ($\geq 10\%$) sous sildénafil par rapport au placebo comprenaient des maux de tête, des bouffées de chaleur, une dyspepsie, de la diarrhée et des douleurs dans les extrémités.

Lors d'une étude visant à évaluer les effets de différentes posologies de sildénafil, les données de sécurité 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) correspondaient au profil de sécurité du sildénafil rapporté dans les études précédentes sur l'HTAP conduites chez l'adulte.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables qui sont survenus chez plus de 1 % des patients traités par sildénafil et qui étaient plus fréquents (différence de plus de 1 %) sous sildénafil dans l'étude pivot ou dans l'ensemble des études contre placebo réalisées chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire, à des doses de 20, 40 ou 80 mg, trois fois par jour, sont répertoriés dans le tableau 1 ci-dessous par classe et par fréquence (très fréquent $\geq 1/10$, fréquent $\geq 1/100$, $< 1/10$, peu fréquent $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$ et fréquence indéterminée [la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles]). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les effets rapportés dans le cadre de l'expérience acquise suite à la mise sur le marché du produit sont fournis en italique.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés lors des études contrôlées versus placebo utilisant le sildénafil comme traitement de l'HTAP et après la mise sur le marché chez l'adulte

Classe de systèmes d'organes MedDRA (V14.0)	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	cellulite, grippe, bronchite, sinusite, rhinite, gastro-entérite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	anémie
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	rétenion hydrique
Affections psychiatriques	

Fréquent	insomnie, anxiété
Affections du système nerveux	
Très fréquent	maux de tête
Fréquent	migraine, tremblements, paresthésie, sensation de brûlure, hypoesthésie
Affections oculaires	
Fréquent	hémorragie rétinienne, troubles visuels, vision trouble, photophobie, chromatopsie, cyanopsie, irritation oculaire, hyperémie oculaire
Peu fréquent	baisse de l'acuité visuelle, diplopie, sensation de gêne dans l'œil
Fréquence indéterminée	<i>Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN)*, occlusion vasculaire rétinienne*, altération du champ visuel*</i>
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	vertiges
Fréquence indéterminée	<i>perte auditive soudaine</i>
Affections vasculaires	
Très fréquent	bouffées de chaleur
Fréquence indéterminée	<i>hypotension</i>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	épistaxis, toux, congestion nasale
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	diarrhée, dyspepsie
Fréquent	gastrite, reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, distension abdominale, sécheresse de la bouche
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	alopécie, érythème, sueurs nocturnes
Fréquence indéterminée	<i>éruptions cutanées</i>
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	douleurs dans les extrémités
Fréquent	myalgie, mal de dos
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	hématurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	hémorragie pénienne, hématospermie, gynécomastie
Fréquence indéterminée	<i>priapisme, prolongement de l'érection</i>

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 contre placebo chez des patients âgés de 1 à 17 ans ayant une hypertension artérielle pulmonaire, un total de 174 patients a été traité par sildénafil, trois fois par jour, avec soit des doses faibles (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 été traités par placebo.

Le profil d'effets secondaires observé au sein de cette étude pédiatrique a généralement été conforme à celui des adultes (voir tableau ci-dessus). Les effets indésirables survenus le plus fréquemment (avec une fréquence ≥ 1 %) chez les patients sous sildénafil (toutes doses confondues) et dont la fréquence était supérieure à 1 % par rapport au placebo comprenaient les suivants : de la fièvre (11,5 %), une infection des voies respiratoires supérieures (11,5 %), des vomissements (10,9 %), une prolongation de l'érection (y compris des érections pénitentes spontanées chez les patients masculins) (9 %), des nausées (4,6 %), une bronchite (4,6 %), une pharyngite (4 %), une rhinorrhée (3,4 %), une pneumonie (2,9 %) et une rhinite (2,9 %).

Parmi les 234 sujets pédiatriques traités dans le cadre de l'étude contre placebo menée à court terme, 220 d'entre eux ont été inclus dans l'étude de suivi à long terme. Les sujets sous traitement actif par sildénafil ont poursuivi le même cycle de traitement, tandis que les sujets sous placebo, dans le cadre de l'étude à court terme, ont été redistribués de manière aléatoire pour prendre le traitement par sildénafil.

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés pendant la durée des études à court et long terme étaient généralement semblables à ceux observés dans le cadre de l'étude à court terme. Les effets indésirables rapportés chez plus de 10 % des 229 patients traités par sildénafil (toutes doses confondues et incluant 9 patients qui n'avaient pas continué l'étude à long terme) comprenaient les suivants : une infection des voies respiratoires supérieures (31 %), des maux de tête (26 %), des vomissements (22 %), une bronchite (20 %), une pharyngite (18 %), de la fièvre (17 %), de la diarrhée (15 %), une grippe (12 %) et une épistaxis (12 %). La plupart de ces effets indésirables ont été considérés comme étant d'intensité légère à modérée.

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 94 (41 %) des 229 sujets recevant du sildénafil. Sur les 94 sujets ayant rapporté un événement indésirable grave, 14/55 (25,5 %) sujets se sont retrouvés dans le groupe traité par une faible dose, 35/74 (47,3 %) dans le groupe traité par une dose moyenne et 45/100 (45 %) dans le groupe traité par une dose élevée. Les effets indésirables graves le plus fréquemment observés, avec une fréquence supérieure ou égale à 1 %, chez des patients sous sildénafil (toutes doses confondues), comprenaient les suivants : une pneumonie (7,4 %), une insuffisance cardiaque (5,2 %), une hypertension artérielle pulmonaire (5,2 %), une infection des voies respiratoires supérieures (3,1 %), une insuffisance ventriculaire droite (2,6 %), une syncope (2,2 %), une bronchite (2,2 %), une bronchopneumonie (2,2 %), une hypertension artérielle pulmonaire (2,2 %), une douleur thoracique (1,7 %), des caries (1,7 %), un choc cardiogénique (1,3 %), une gastro-entérite virale (1,3 %) et une infection urinaire (1,3 %).

Les effets indésirables graves suivants ont été considérés comme liés au traitement : une entérocolite, une convulsions, une hypersensibilité, un stridor, une hypoxie, une surdité neurosensorielle et une 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte postale 97, B-1000 BRUXELLES Madou, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Dans le cadre d'études menées auprès de volontaires prenant une dose unique, pouvant aller jusqu'à 800 mg, les effets indésirables étaient semblables à ceux observés à des doses plus faibles ; toutefois, les taux et les seuils de gravité survenus ont augmenté. Lors de prises uniques de 200 mg, l'incidence des effets indésirables (ex. : maux de tête, bouffées de chaleur, sensations vertigineuses, dyspepsie, congestion nasale et vision trouble) a augmenté.

En cas de surdosage, des mesures de soutien standard devront être entreprises, au besoin. On ne s'attend pas à ce que la dialyse rénale accélère l'élimination du sildénafil étant donné que ce produit est fortement lié aux protéines plasmatiques et n'est pas éliminé dans les urines.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments urologiques, médicaments utilisés pour les troubles érectiles, 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 responsable de la dégradation de la GMPc. En plus d'être présente dans les corps caverneux du pénis, la PDE5 l'est également dans le système vasculaire pulmonaire. Par conséquent, le sildénafil accroît la GMPc dans les cellules musculaires lisses du système vasculaire pulmonaire, ce qui se traduit par une relaxation du muscle. Chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, ceci peut entraîner une vasodilatation du lit vasculaire pulmonaire et, dans une moindre mesure, une vasodilatation de la circulation systémique.

Effets pharmacodynamiques

Des études in vitro ont montré que le sildénafil est 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, qui joue un rôle au niveau de la voie de phototransduction dans la rétine. La sélectivité est 80 fois plus importante par rapport à la PDE1 et plus de 700 fois plus importante 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 systémique qui,

dans la plupart des cas, n'entraînent pas d'effets cliniques. Après une administration chronique de doses de 80 mg, trois fois par jour, à des patients présentant une hypertension artérielle systémique, le changement moyen des pressions artérielles systolique et diastolique par rapport à l'état initial correspondait à 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 au niveau de la diminution de la pression artérielle ont été observés (soit une diminution de 2 mmHg des pressions artérielles systolique et diastolique). A la posologie recommandée de 20 mg, trois fois par jour, aucune diminution des pressions artérielles systolique et diastolique n'a été constatée.

Aucun effet clinique pertinent sur l'ECG n'a été mis en évidence chez des volontaires sains ayant reçu des doses orales uniques de sildénafil allant jusqu'à 100 mg. Après une administration chronique de doses de 80 mg, trois fois par jour, à des patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, aucun effet cliniquement pertinent sur l'ECG n'a été rapporté.

Dans le cadre d'une étude portant sur les effets hémodynamiques d'une dose orale unique de 100 mg de sildénafil, administrée chez 14 patients présentant une coronaropathie sévère (sténose > 70 % d'au moins une artère coronaire), les pressions artérielles systolique et diastolique moyennes au repos ont diminué respectivement de 7 % et de 6 % par rapport aux valeurs initiales. La pression artérielle pulmonaire systolique moyenne a diminué de 9 %. Le sildénafil n'a montré aucun effet sur le débit cardiaque et n'a pas non plus altéré le débit sanguin dans les artères coronaires sténosées.

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-hue une heure après l'administration d'une dose de 100 mg. Aucun effet n'était mis en évidence deux heures après l'administration. Le mécanisme prévu de cette modification dans la distinction des couleurs est lié à l'inhibition de la PDE6, qui est impliquée dans la cascade de phototransduction de la rétine. Le sildénafil n'a aucun effet sur l'acuité visuelle ou la sensibilité aux contrastes. Dans une petite étude contre placebo, menée auprès de patients présentant une forme documentée de dégénérescence maculaire précoce liée à l'âge (n = 9), le sildénafil (100 mg en dose unique) 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 et sécurité cliniques

Efficacité chez les patients adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Une étude randomisée, en double aveugle et contre placebo a été menée chez 278 patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire primitive, une HTAP associée à une maladie du tissu conjonctif et une HTAP suivant une réparation chirurgicale de lésions cardiaques congénitales. Les patients ont été répartis dans les quatre groupes de traitement suivants : 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, âgés en moyenne de 49 ans (intervalle : 18 à 81 ans) et capables, lors de la visite initiale, de parcourir en 6 minutes une distance de marche comprise entre 100 et 450 mètres (moyenne : 344 mètres). 175 patients (63 %) des patients inclus présentaient une hypertension artérielle pulmonaire primitive, 84 (30 %) présentaient une HTAP associée à une maladie du tissu conjonctif et 18 (7 %) présentaient une HTAP suivant une réparation chirurgicale de lésions cardiaques congénitales. La plupart des patients étaient en classe fonctionnelle II (107/277, 39 %) ou III (160/277, 58 %) de l'OMS, avec, à l'état initial, une distance de marche moyenne parcourue en 6 minutes de 378 mètres et de 326 mètres, respectivement ; moins de patients étaient en classe I (1/277, 0,4 %) ou IV (9/277, 3 %) lors de la visite initiale. Les patients présentant une fraction

d'éjection du ventricule gauche < 45 % ou une fraction de raccourcissement du ventricule gauche < 0,2 n'ont pas été étudiés.

Le sildénafil (ou le placebo) a été ajouté au traitement de fond des patients, qui pouvait comprendre une association d'anticoagulants, de digoxine, d'inhibiteurs calciques, de diurétiques ou d'oxygène. L'utilisation de la prostacycline, d'analogues de la prostacycline et d'antagonistes des récepteurs de l'endothéline n'était pas autorisée en association ; toute supplémentation en arginine était également interdite. Les patients n'ayant pas répondu au bosentan par le passé ont été exclus de l'étude.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité correspondait à l'évolution, entre l'état initial et la 12^e semaine, de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes. Une augmentation statistiquement significative de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes a été observée dans les 3 groupes traités par sildénafil, par rapport aux groupes recevant un placebo. Les augmentations de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes, corrigées par rapport au placebo, ont été de 45 m ($p < 0,0001$), 46 m ($p < 0,0001$) et de 50 m ($p < 0,0001$) pour les groupes recevant respectivement 20 mg, 40 mg et 80 mg de sildénafil, trois fois par jour. Aucune différence significative n'a été observée en termes d'effet entre les doses de sildénafil. Chez les patients ayant parcouru moins de 325 m lors du test de marche de 6 minutes, à la visite initiale, une amélioration de l'efficacité a été observée avec des doses plus élevées (améliorations corrigées par rapport au placebo : 58 m, 65 m et 87 m, respectivement pour 20 mg, 40 mg et 80 mg, trois fois par jour).

Lors de l'analyse en fonction de la classe fonctionnelle de l'OMS, une augmentation statistiquement significative de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes a été observée au sein du groupe traité par 20 mg. Pour les classes fonctionnelles II et III, les augmentations de la distance de marche corrigées par rapport au placebo étaient respectivement de 49 m ($p = 0,0007$) et de 45 m ($p = 0,0031$).

L'amélioration de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes a été mise en évidence après 4 semaines de traitement et cet effet a été conservé aux semaines 8 et 12. Les résultats étaient dans l'ensemble cohérents entre les sous-groupes déterminés en fonction de l'étiologie (HTAP primitive et associée à une maladie du tissu conjonctif), la classe fonctionnelle de l'OMS, le sexe, les origines, la localisation, la PAPm et l'index de résistance vasculaire pulmonaire.

Les patients sous sildénafil, toutes doses confondues, ont obtenu une diminution statistiquement significative de leur pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) et de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP) par rapport aux patients sous placebo. Les effets sur la PAPm corrigés par rapport au 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 sur la RVP corrigés par rapport au placebo ont été de -178 dyn·s/cm⁵ ($p = 0,0051$), de -195 dyn·s/cm⁵ ($p = 0,0017$) et de -320 dyn·s/cm⁵ ($p < 0,0001$) avec respectivement 20 mg, 40 mg et 80 mg de sildénafil, trois fois par jour. La diminution de la RVP en pourcentage à la 12^e semaine avec 20 mg, 40 mg et 80 mg de sildénafil, trois fois par jour (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) 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 est inconnu.

Avec chacune des doses de sildénafil, un pourcentage plus important de patients (c.-à-d. 28 %, 36 % et 42 % des sujets 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 de l'OMS à la 12^e semaine par rapport au placebo (7 %). Les odds 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 au sein de la population naïve

Les patients inclus dans l'étude pivot étaient éligibles pour participer à l'étude d'extension en ouvert à long terme. Après 3 ans, 87 % des patients recevaient une dose de 80 mg, trois fois par jour. Un total de 207 patients a été traité par sildénafil dans le cadre de l'étude pivot, et leur état de survie à long terme a été évalué à un minimum de 3 ans. Au sein de cette population, le taux de survie estimé par l'estimateur de Kaplan-Meier était respectivement de 96 %, de 91 % et de 82 % après respectivement 1 an, 2 ans et 3 ans. La survie des patients initialement en classe fonctionnelle II de l'OMS, après 1, 2 et 3 ans, était respectivement de 99 %, de 91 % et de 84 %, tandis que pour les patients initialement en classe fonctionnelle III de l'OMS, elle était respectivement de 94 %, de 90 % et de 81 %.

Efficacité chez les patients adultes présentant une HTAP (lors d'une utilisation en concomitance de l'époprosténol)

Une étude randomisée, en double aveugle, contre placebo a été réalisée auprès de 267 patients présentant une HTAP qui ont été stabilisés par l'époprosténol en intraveineuse. Les patients présentant une HTAP comprenaient ceux présentant une hypertension artérielle pulmonaire primitive (212/267, 79 %) et ceux présentant une HTAP associée à une maladie du tissu conjonctif (55/267, 21 %). La plupart des patients étaient en classe fonctionnelle II (68/267, 26 %) ou III (175/267, 66 %) de l'OMS ; moins de patients étaient en classe I (3/267, 1 %) ou IV (16/267, 6 %) lors de la visite initiale ; pour quelques patients (5/267, 2 %), la classe fonctionnelle de l'OMS était inconnue. Les patients ont été répartis dans des groupes pour recevoir le placebo ou le sildénafil (selon une augmentation de la dose progressive, de 20 mg à 40 mg, puis 80 mg, trois fois par jour en fonction de la tolérance), lorsque l'époprosténol par voie intraveineuse a été utilisé en association.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité correspondait à l'évolution, entre l'état initial et la 16^e semaine, de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes. Une amélioration statistiquement significative de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes a été observée pour le sildénafil par rapport au placebo. Une augmentation moyenne de la distance de marche parcourue de 26 m, corrigée par rapport au placebo, a été observée en faveur du sildénafil (IC à 95 % : 10,8, 41,2) ($p = 0,0009$). Pour les patients ayant parcouru 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 résultats 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 pression artérielle pulmonaire moyenne (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 du sildénafil (IC à 95 % : -5,7, -2,1) ($p = 0,00003$). Le délai d'apparition d'une aggravation clinique était un critère d'évaluation secondaire défini comme le délai entre la randomisation et la première apparition d'un événement caractéristique d'une aggravation clinique (décès, greffe pulmonaire, instauration 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 sujets ont développé des événements caractéristiques d'une aggravation clinique au sein du groupe traité par placebo (17,6 %), par rapport à 8 sujets au sein du groupe traité par sildénafil (6,0 %).

Données de survie à long terme dans le cadre de l'étude utilisant un traitement de fond par

époprosténol

Les patients inclus dans l'étude utilisant l'époprosténol en association étaient éligibles pour participer à l'étude d'extension en ouvert à long terme. Après 3 ans, 68 % des patients recevaient une dose de 80 mg, trois fois par jour. Un total de 134 patients a été traité par sildénafil dans le cadre de l'étude initiale, et leur état de survie à long terme a été évalué à un minimum de 3 ans. Au sein de cette population, le taux de survie estimé par l'estimateur de Kaplan-Meier était respectivement de 92 %, de 81 % et de 74 % après respectivement 1 an, 2 ans et 3 ans.

Efficacité et sécurité chez les patients adultes présentant une HTAP (lors de l'utilisation concomitante du bosentan)

Une étude randomisée, en double aveugle et contre placebo a été menée chez 103 sujets cliniquement stables, traités par bosentan depuis au moins trois mois pour une HTAP (classes fonctionnelles II et III de l'OMS). Les patients présentant une HTAP comprenaient ceux présentant une HTAP primitive et ceux présentant une HTAP associée à une maladie du tissu conjonctif. Les patients ont soit reçu un placebo, soit reçu le sildénafil (20 mg, trois fois par jour) en association avec le bosentan (62,5 à 125 mg, deux fois par jour). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité correspondait à l'évolution, entre l'état initial et la 12^e semaine, de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes. Les résultats indiquent qu'il n'y a aucune différence significative de la modification moyenne de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes par rapport au début de l'étude, entre le sildénafil (20 mg, trois fois par jour) et le placebo (13,62 m [IC à 95 % : -3,89 à 31,12] et 14,08 m [IC à 95 % : -1,78 à 29,95] respectivement).

Des différences ont été observées lors du test de marche de 6 minutes entre les patients présentant une HTAP primitive et ceux présentant une HTAP associée à une maladie du tissu conjonctif. Chez les sujets présentant une HTAP primitive (67 sujets), les modifications moyennes de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes par rapport au début de l'étude étaient respectivement de 26,39 m (IC à 95 % : 10,70 à 42,08) et de 11,84 m (IC à 95 % : -8,83 à 32,52) au sein des groupes traités par sildénafil et placebo. Toutefois, chez les sujets présentant une HTAP associée à une maladie du tissu conjonctif (36 sujets), les modifications moyennes de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes par rapport au début de l'étude étaient respectivement de -18,32 m (IC à 95 % : -65,66 à 29,02) et de 17,50 m (IC à 95 % : -9,41 à 44,41) au sein des groupes traités par sildénafil et placebo.

Dans l'ensemble, les événements indésirables étaient généralement semblables entre les deux groupes de traitement (sildénafil + bosentan contre bosentan en monothérapie) et conformes au profil d'innocuité connu du sildénafil en monothérapie (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Effets sur la mortalité chez les adultes atteints d'HTAP

Une étude visant à étudier les effets de différentes posologies de sildénafil sur la mortalité chez les adultes atteints d'HTAP a été menée suite au constat d'une mortalité accrue chez les patients pédiatriques prenant une dose élevée de sildénafil, déterminée en fonction du poids corporel et répartie en 3 prises par jour, comparativement à ceux prenant une dose plus faible, dans la phase d'extension à long terme d'une étude clinique pédiatrique (voir ci-dessous Population pédiatrique — Hypertension artérielle pulmonaire — Données à long terme issues de la phase d'extension de l'étude).

L'étude était une étude randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, menée chez 385 adultes atteints d'HTAP. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1/1/1 dans l'un des trois groupes posologiques (5 mg trois fois par jour [soit 4 fois moins que la dose recommandée], 20 mg trois fois par jour [soit la dose recommandée] et 80 mg trois fois par jour [soit 4 fois la dose recommandée]). Globalement, la majorité des sujets n'avait jamais reçu de traitement pour l'HTAP (83,4 %).

L'étiologie de l'HTAP était le plus souvent idiopathique (71,7 %). La classe fonctionnelle de l'OMS la plus fréquente était la classe III (57,7 % des sujets). Les trois groupes de traitement étaient bien

équilibrés en ce qui concerne les données démographiques initiales relatives aux antécédents de traitement de l'HTAP, l'étiologie de l'HTAP et les catégories de classe fonctionnelle de l'OMS.

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

Population pédiatrique

Hypertension artérielle pulmonaire

Un total de 234 sujets âgés de 1 à 17 ans a été traité dans une étude randomisée en double aveugle, multicentrique, contre placebo, en groupes parallèles et visant à établir la posologie. Les sujets (38 % de garçons et 62 % de filles) pesaient 8 kg ou plus et présentaient une hypertension artérielle pulmonaire primitive (33 %) ou HTAP induite par une cardiopathie congénitale (37 % de shunt gauche-droit, 30 % de chirurgie réparatrice). Au cours de cet essai clinique, 63 patients sur 234 (27 %) étaient âgés de moins de 7 ans (faible dose de sildénafil = 2 ; dose moyenne de sildénafil = 17 ; dose élevée de sildénafil = 28 ; placebo = 16) et 171 patients sur 234 (73 %) étaient âgés de 7 ans ou plus (faible dose de sildénafil = 40 ; dose moyenne de sildénafil = 38 ; dose élevée de sildénafil = 49 ; placebo = 44). La plupart des sujets étaient en classe fonctionnelle I (75/234, 32 %) ou II (120/234, 51 %) de l'OMS ; moins de patients étaient en classe III (35/234, 15 %) ou IV (1/234, 0,4 %) ; pour quelques patients (3/234, 1,3 %), la classe fonctionnelle de l'OMS était inconnue.

Les patients étaient naïfs de tout traitement spécifique pour l'HTAP et l'utilisation de la prostacycline, d'analogues de la prostacycline et d'antagonistes des récepteurs de l'endothéline n'était pas autorisée dans le cadre de l'étude ; toute supplémentation en arginine était également interdite, comme l'utilisation de composés nitrés, d'alpha-bloquants et d'inhibiteurs puissants du CYP450 3A4.

Le principal objectif de l'étude était d'étudier l'efficacité d'un traitement chronique pendant 16 semaines à base du sildénafil oral, chez des sujets pédiatriques, pour améliorer la tolérance à l'effort, telle que mesurée par l'épreuve d'effort cardio-respiratoire chez les sujets capables, sur le plan du développement, de réaliser le test (n = 115). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la surveillance des paramètres hémodynamiques, l'évaluation des symptômes et de la classe fonctionnelle de l'OMS, les modifications du traitement de fond et l'évaluation de la qualité de vie.

Les sujets étaient répartis dans l'un des trois groupes de traitement par sildénafil – faible dose (10 mg), dose moyenne (10-40 mg) ou dose élevée (20-80 mg), trois fois par jour – ou dans le groupe traité par placebo. Les doses administrées dans chaque groupe étaient ajustées en fonction du poids corporel (voir rubrique 4.8). La proportion des sujets recevant des médicaments de soutien au début de l'étude (anticoagulants, digoxine, inhibiteurs calciques, diurétiques et/ou oxygène) était similaire au sein du groupe traité par sildénafil toutes doses confondues (47,7 %) et du groupe traité par placebo (41,7 %).

Le critère principal d'évaluation était la modification en pourcentage de la VO₂ max. corrigée par rapport au placebo entre la valeur initiale et la valeur mesurée après 16 semaines – telle que mesurée par l'épreuve d'effort cardio-respiratoire – au sein des groupes traités par sildénafil toutes doses confondues (Tableau 2). Un total de 106 sujets sur 234 (45 %) ont pu être évalués grâce à l'épreuve d'effort cardio-respiratoire ; ces sujets comprenaient des enfants âgés de 7 ans ou plus et capables, sur le plan du développement, de réaliser le test. Les enfants âgés de moins de 7 ans (sildénafil toutes doses confondues = 47 ; placebo = 16) ont pu être évalués uniquement pour les critères secondaires. Les valeurs moyennes de la consommation maximale d'oxygène (VO₂) au début de l'étude étaient

comparables entre les différents groupes traités par sildénafile (17,37 à 18,03 ml/kg/min), et légèrement plus élevées au sein du groupe traité par placebo (20,02 ml/kg/min). Les résultats de l'analyse principale (toutes doses confondues contre placebo) n'ont pas été statistiquement significatifs ($p = 0,056$) (voir Tableau 2). La différence estimée entre la dose moyenne de sildénafile et le placebo était de 11,33 % (IC à 95 % : 1,72 à 20,94) (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Variation corrigée par rapport au placebo de la valeur initiale de la VO_2 max. en fonction des traitements actifs (en %)

Groupe de traitement	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	-0,19, 15,60
(p = 0,056)		
n = 29 pour le groupe traité par placebo		

Estimation basée sur ANCOVA avec des ajustements pour les covariables initiales de la VO_2 maximale, l'étiologie et le groupe de poids

Des améliorations liées à la posologie utilisée ont été observées pour la résistance vasculaire pulmonaire (RVP) et la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm). Les groupes traités avec des doses moyenne et élevée de sildénafile ont tous deux mis en évidence des diminutions de la RVP par rapport au groupe traité par placebo : 18 % (IC à 95 % : 2 à 32 %) et 27 % (IC à 95 % : 14 à 39 %), respectivement. Le groupe traité avec une faible dose n'a, quant à lui, montré aucune différence significative par rapport au groupe traité par placebo (différence de 2 %). Les groupes traités avec des doses moyenne et élevée de sildénafile ont tous deux mis en évidence des variations de la valeur initiale de la PAPm par rapport au groupe traité par placebo : -3,5 mmHg (IC à 95 % : -8,9 à 1,9 %) et -7,3 mmHg (IC à 95 % : -12,4 à -2,1 %), respectivement. Le groupe traité avec une faible dose n'a, quant à lui, montré qu'une petite différence par rapport au groupe traité par placebo (différence de 1,6 mmHg). Une amélioration de l'index cardiaque a été observée pour les trois groupes traités par sildénafile par rapport au groupe traité par placebo : 10 %, 4 % et 15 % au sein des groupes recevant respectivement une dose faible, moyenne et élevée.

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

Données issues de la phase d'extension à long terme

Parmi les 234 sujets pédiatriques traités dans le cadre de l'étude contre placebo menée à court terme, 220 d'entre eux ont été inclus dans l'étude de suivi à long terme. Les sujets placés dans le groupe traité par placebo lors de l'étude à court terme ont été de nouveau randomisés pour recevoir le traitement par sildénafile ; les sujets pesant 20 kg ou moins ont été inclus dans les groupes recevant une dose moyenne ou élevée (1:1), tandis que les sujets pesant plus de 20 kg ont été inclus dans les groupes recevant une dose faible, moyenne ou élevée (1:1:1). Sur les 229 enfants ayant reçu le sildénafile, 55 d'entre eux ont reçu une faible dose, 74 d'entre eux ont reçu une dose moyenne et 100 d'entre eux ont reçu une dose élevée. Au cours des études à court et à long terme, la durée globale du

traitement depuis le début de la mise en insu pour les sujets individuels variait entre 3 et 3 129 jours. Dans les groupes traités par sildénafil, la durée médiane du traitement par sildénafil était de 1 696 jours (excluant les 5 sujets ayant reçu un placebo en double aveugle et n'ayant pas été traités dans le cadre de la phase d'extension à long terme de l'étude).

La survie à 3 ans estimée par la méthode de Kaplan-Meier, chez les patients pesant plus de 20 kg au début de l'étude, était respectivement de 94 %, de 93 % et de 85 % dans les groupes recevant une dose faible, moyenne ou élevée ; chez les patients pesant 20 kg ou moins au début de l'étude, la survie à 3 ans estimée était de 94 % et de 93 % dans les groupes recevant une dose moyenne ou élevée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Pendant l'étude, un total de 42 décès a été rapporté pendant la phase de traitement ou lors de la phase de suivi de la survie. Trente-sept décès sont survenus avant la décision prise par le Comité de contrôle des données de diminuer progressivement la dose administrée aux sujets, sur la base d'un déséquilibre du taux de mortalité observé avec une augmentation des doses de sildénafil. Sur ces 37 décès, le nombre (%) de décès était respectivement de 5/55 (9,1 %), de 10/74 (13,5 %) et de 22/100 (22 %) au sein des groupes recevant une dose faible, moyenne et élevée de sildénafil. Cinq décès supplémentaires ont été rapportés ultérieurement. 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).

La VO_2 max. a été évaluée un an après le début de l'étude contre placebo. Parmi ces sujets traités par sildénafil et capables, sur le plan du développement, de réaliser l'épreuve d'effort cardio-respiratoire, 59/114 sujets (52 %) n'ont montré aucune détérioration de la VO_2 max. par rapport à la valeur au début du traitement par sildénafil. De même, 191 des 229 sujets (83 %) ayant reçu du sildénafil ont soit maintenu soit amélioré leur classe fonctionnelle de l'OMS après un an d'évaluation.

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 et 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, œdème, hyperbilirubinémie, augmentation de la protéine C réactive 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 l'espace de 30 à 120 minutes (médiane : 60 minutes) après administration orale chez un sujet à jeun. La biodisponibilité orale absolue moyenne est de 41 % (intervalle : 25 à 63 %). Après une administration orale trois fois par jour de sildénafil, l'AUC 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 les 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 à 90 % : 27 à 60 %) supérieure par rapport aux doses plus faibles.

Lorsque le sildénafil est pris au cours d'un repas, 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 %. Toutefois, l'étendue de l'absorption n'a pas été significativement affectée (AUC diminuée de 11 %).

Distribution

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre ($V_{\text{ée}}$) 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 liés aux protéines plasmatiques à environ 96 %. La liaison aux protéines est indépendante des concentrations médicamenteuses totales.

Biotransformation

Le sildénafil est principalement éliminé par les isoenzymes microsomales hépatiques CYP3A4 (voie principale) et CYP2C9 (voie secondaire). Le principal métabolite circulant est produit par N-déméthylation du sildénafil. Ce métabolite possède un profil de sélectivité des phosphodiésterases similaire à celui du sildénafil ; in vitro, sa puissance d'inhibition vis-à-vis de la PDE5 correspond à environ 50 % 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 sont environ 72 % celles du sildénafil après une administration d'une dose 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

La clairance corporelle totale du sildénafil est de 41 l/h avec une demi-vie d'élimination terminale qui en résulte de 3 à 5 heures. Suite à l'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 chez les populations particulières

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale

Chez des volontaires présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine = 30 à 80 ml/min), la pharmacocinétique du sildénafil n'a pas été altérée suite à l'administration d'une dose orale unique de 50 mg. 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'AUC et de la $C_{\max}$ respectivement de 100 % et de 88 %, par rapport aux volontaires du même âge qui ne présentaient pas d'insuffisance rénale. De plus, l'AUC et la $C_{\max}$ du métabolite N-déméthylé étaient significativement augmentées, respectivement de 200 % et de 79 %, chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère, par rapport aux sujets dont la fonction rénale était normale.

Insuffisance hépatique

Chez des volontaires présentant une cirrhose hépatique légère à modérée (classes A et B de la classification Child-Pugh), la clairance du sildénafil était diminuée, ce qui entraînait des augmentations de l'AUC et de la $C_{\max}$ respectivement de 85 % et de 47 %, par rapport aux volontaires du même âge qui ne présentaient pas d'insuffisance hépatique. De plus, l'AUC et la $C_{\max}$ du métabolite N-déméthylé étaient significativement augmentées, respectivement de 154 % et de 87 %, chez des sujets présentant une cirrhose hépatique, par rapport aux sujets dont la fonction hépatique était normale. La pharmacocinétique du sildénafil chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'a pas été étudiée.

Pharmacocinétique de population

Chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, les concentrations moyennes à l'état d'équilibre étaient 20 à 50 % supérieures à celles des volontaires sains sur la fourchette thérapeutique étudiée (20 à 80 mg, trois fois par jour). Il a été observé que la $C_{\min}$ double par rapport à chez les volontaires sains. Ces deux observations suggèrent une clairance inférieure et/ou une biodisponibilité orale supérieure du sildénafil chez les patients atteints d'une hypertension artérielle pulmonaire par rapport à chez les 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 les enfants. Les valeurs de la demi-vie plasmatique du sildénafil ont été estimées à entre 4,2 et 4,4 heures pour des sujets pesant entre 10 et 70 kg, sans que ne soit identifiée de différence pouvant sembler 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 environ 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, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Chez des nouveau-nés de rats traités avant et après la naissance par 60 mg/kg de sildénafil, une diminution de la taille de la portée, du poids du nouveau-né au 1^{er} jour et de la survie au 4^e jour a été constatée à des expositions d'environ cinquante fois l'exposition attendue chez l'humain à une posologie de 20 mg, trois fois par jour. Au cours des études précliniques, des effets ont été observés uniquement à des expositions considérées suffisamment excessives par rapport à l'exposition humaine maximale, indiquant une faible pertinence pour une utilisation clinique.

Il n'y a pas eu d'effets indésirables pouvant avoir une pertinence éventuelle pour l'utilisation clinique chez les animaux à des taux d'exposition cliniquement pertinents qui n'ont pas également été observés dans le cadre d'études cliniques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Hydrogénophosphate de calcium anhydre
Croscarmellose sodique
Copovidone
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose
Dioxyde de titane (E 171)
Macrogol 4000

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne requiert aucune précaution particulière en matière de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/Aclar/Aluminium

Présentations : 30, 90, 100, 150, 300 et des emballages groupés de 300 (2 emballages de 150) comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

BE501991

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

Date de la première autorisation: 10/2016

Date de renouvellement: 30/03/2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2023