

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Revatio 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé contient également 0,7 mg de lactose.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés biconvexes, ronds et blancs, avec l'inscription « VLE » sur une face et « RVT 20 » sur l'autre.

4. INFORMATIONS 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 Revatio, 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 \leq 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). Les comprimés à 20 mg ne doivent pas être utilisés chez les patients plus jeunes chez qui la posologie préconisée est de 10 mg 3 fois par jour. D'autres formes pharmaceutiques sont disponibles pour l'administration chez les patients de poids corporel ≤ 20 kg ou les patients plus jeunes qui ne peuvent pas avaler des comprimés.

Traitements concomitants

D'une façon générale, toute adaptation de la posologie ne sera envisagée qu'après avoir évalué le rapport bénéfice/risque de l'association médicamenteuse. 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 (≥ 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.

Revatio 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 Revatio 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 Revatio 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.

Mode 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 le 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 : kéroconazole, 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, d'antécédent récent d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde, d'hypotension sévère (pression artérielle < 90/50 mmHg) à l'initiation.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'efficacité de Revatio 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 phosphodiesterases rétinienennes) 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 Revatio 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).

Traitements concomitants 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 gastro-duodénal évolutif. Le sildénafil ne doit donc être administré chez ces patients qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice-risque.

Traitements concomitants 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 antivitamine 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.

Informations relatives aux excipients

Le pelliculage du comprimé contient du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Revatio 20 mg comprimés pelliculés contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé. Les patients suivant un régime hyposodé peuvent être informés que ce médicament est essentiellement « sans sodium ».

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).

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

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 associé 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 téthromycine 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 anti-acides (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'éthinyloestradiol 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 phosphodiesterases 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'amlopipine 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'éthinyloestradiol 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, Revatio 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 embryofœtal. 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, Revatio 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 allaient. Les données obtenues chez une femme qui allaitait ont révélé une excrétion du sildénafil et de son métabolite actif, le n-desméthylsildénafil, 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

Revatio 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 Revatio 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 Revatio 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 Revatio 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 Revatio 80 mg trois fois par jour.

Au cours d'une étude contrôlée contre placebo utilisant Revatio 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 Revatio (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/époprostenol par rapport aux patients traités par placebo/époprostenol. 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 Revatio 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 Revatio par rapport au placebo ont été des céphalées, des rougeurs de la face, une dyspepsie, des diarrhées et des douleurs des extrémités.

Au cours 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 dans l'HTAP conduites chez l'adulte.

Présentation des effets indésirables

Le Tableau 1 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 Revatio 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 rapportés au cours des études contrôlées contre placebo utilisant le sildénafil en traitement de l'HTAP et expérience acquise chez les adultes depuis la commercialisation.

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes (V.14.0)	Effets indésirables
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	rétention hydrique
Troubles psychiatriques	
Fréquent	insomnie, anxiété
Troubles du système nerveux	
Très fréquent	céphalées
Fréquent	migraine, tremblement, paresthésie, sensations de brûlure, hypoesthésie

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes (V.14.0)	Effets indésirables
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 (NOIAN)*, 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	Epistaxis, 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	alopecie, 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	Hématurie
Peu fréquent	
Troubles des fonctions des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	hémorragie pénienne, hématospermie, gynécomastie
Non déterminé	<i>priapisme, érection prolongée</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 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 Revatio (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 Revatio (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 pénientes 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 sildénafil ont continué le traitement avec le même schéma posologique, alors que les enfants du groupe placebo ont été randomisés dans les groupes sildénafil.

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 sildénafil (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 sildénafil. 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 sildénafil (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 – voir [Annexe V](#).

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. À 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 sildénafil 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. PROPRIÉTÉS 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 phosphodiestérase 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 phosphodiestérases 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 phosphodiestérase 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 et sécurité cliniques

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/cm 5 ($p=0,0051$), de -195 dyne.sec/cm 5 ($p=0,0017$) et de -320 dyne.sec/cm 5 ($p<0,0001$), 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 Revatio 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'époprostenol en traitement de fond :

Les patients inclus dans l'étude associant le sildénafil avec l'époprostenol 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 Revatio 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'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 à l'observation dans la phase d'extension à long terme d'une étude pédiatrique, d'une mortalité accrue avec une dose élevée de sildénafil déterminée en fonction du poids corporel et répartie en 3 prises par jour, comparativement à une dose plus faible. (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 de 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 de 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 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). A 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 Revatio 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 évaluables 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 vs. 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	Déférence 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 observée 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 à long terme issues de la phase d'extension 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'oxygénéation (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 oxygénéation 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 %]), œdème (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 Cmax 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.

Biotransformation

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 phosphodiesterases 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, 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 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'ont pas été également observés dans les études cliniques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu :

Cellulose microcristalline
Hydrogénophosphate de calcium (anhydre)
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Pellage :

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Lactose monohydraté
Triacétate de glycérol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

90 comprimés sous plaquettes en PVC/Aluminium. Taille du conditionnement de 90 comprimés dans une boîte. 90 x 1 comprimés sous plaquettes unitaires pré découpées en PVC/Aluminium.

300 comprimés sous plaquettes en PVC/Aluminium. Taille du conditionnement de 300 comprimés dans une boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Pays-Bas

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

EU/1/05/318/001
EU/1/05/318/004
EU/1/05/318/005

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

Date de première autorisation : 28 octobre 2005
Date de dernier renouvellement : 23 septembre 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Revatio 0,8 mg/ml solution pour injection

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 0,8 mg de sildénafil (sous forme de citrate). Chaque flacon de 20 ml contient 12,5 ml de solution (10 mg de sildénafil sous forme de citrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour injection.

Solution transparente, incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Revatio solution pour injection est indiqué dans le traitement des patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'hypertension artérielle pulmonaire en cours de traitement par Revatio par voie orale et qui, de façon temporaire, sont dans l'incapacité de prendre leur médicament par voie orale, mais sont par ailleurs stables sur le plan clinique et hémodynamique.

Revatio par voie orale est indiqué dans le 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.

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 Revatio, des alternatives thérapeutiques doivent être envisagées.

Revatio solution pour injection doit être administré à des patients en cours de traitement par Revatio par voie orale en remplacement de ce médicament lorsqu'ils sont, de façon temporaire, dans l'incapacité de prendre Revatio par voie orale.

La sécurité et l'efficacité des doses supérieures à 12,5 ml (10mg) trois fois par jour n'ont pas été établies.

Posologie

Adultes

La dose recommandée est de 10 mg (correspondant à 12,5 ml) trois fois par jour, administrée en bolus par voie intraveineuse directe (voir rubrique 6.6).

Il est attendu qu'une dose de 10 mg de Revatio solution pour injection, entraîne une exposition au sildénafil et à son métabolite N-desméthyl et des effets pharmacologiques comparables à ceux d'une dose de 20 mg par voie orale.

Traitements concomitants

D'une façon générale, toute adaptation de la posologie ne sera envisagée qu'après avoir évalué le rapport bénéfice/risque de l'association médicamenteuse.

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 télihromycine 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 (≥ 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 10 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 10 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.

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

Population pédiatrique

En l'absence de données de sécurité et d'efficacité suffisantes, Revatio solution pour injection n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans. 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).

Interruption du traitement :

Des données limitées suggèrent que l'interruption brutale de Revatio par voie orale 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.

Mode d'administration

Revatio solution pour injection est administré en bolus par voie intraveineuse directe.

Voir rubrique 6.6 pour les précautions particulières de manipulation.

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 dits « 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 le 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,
- d'antécédent récent d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde,
- d'hypotension sévère (pression artérielle < 90/50 mmHg) à l'initiation.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il n'y a pas de données cliniques disponibles concernant l'administration du sildénafil par voie IV chez des patients instables au plan clinique ou hémodynamique. En conséquence, son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients.

L'efficacité de Revatio 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.

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 phosphodiesterases rétiennes) et par conséquent, l'utilisation du sildénafil est déconseillée.

Effet vasodilatateur

Lors de la prescription de sildénafil, il convient de prendre en considération le risque de survenue d'un effet délétère lié aux propriétés vasodilatrices 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 Revatio 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 gastro-duodénal 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 antivitamine 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).

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

Sauf précisions spécifiques, les résultats observés dans les études d'interactions médicamenteuses réalisées chez des sujets masculins adultes sains prenant du sildénafil par voie orale peuvent être extrapolés aux autres populations et autres voies d'administration.

Effets d'autres médicaments sur le sildénafil par voie intraveineuse

Les résultats issus de modèles pharmacocinétiques suggèrent que les interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs du CYP3A4 devraient être moins importantes que celles observées après administration de sildénafil par voie orale. Il est attendu que l'amplitude de l'interaction soit réduite avec le sildénafil par voie intraveineuse, car les interactions observées avec le sildénafil par voie orale sont liées, au moins en partie, aux effets de premier passage hépatique.

Effets d'autres médicaments sur le sildénafil par voie orale

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 par voie orale 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 par voie orale en comparaison avec l'exposition à une dose de 20 mg

trois fois par jour par voie orale. 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 orale 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 par voie orale (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 associé 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 par voie orale 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 par voie orale (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 par voie orale (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 par voie orale 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 par voie orale (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 exercé 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 téthromycine 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 et recevant du sildénafil par voie orale, 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 par voie orale. 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 anti-acides (hydroxyde de magnésium / hydroxyde d'aluminium) en doses uniques sur la biodisponibilité du sildénafil par voie orale.

Il n'a pas été mis en évidence de modification de la pharmacocinétique orale du sildénafil lors de l'administration concomitante de contraceptifs oraux (30 µg d'éthinyloestradiol 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 par voie orale 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 phosphodiesterases 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 par voie orale (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 par voie orale 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 par voie orale) et l'acénocoumarol.

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

Il n'a pas été mis en évidence de potentialisation par le sildénafil par voie orale (50 mg) 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 par voie orale (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 par voie orale (100 mg) a été administré avec l'amlopipine 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 par voie orale (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 par voie orale 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 par voie orale sur les concentrations plasmatiques des contraceptifs oraux (30 µg d'éthinyloestradiol 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, Revatio 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 embryofœtal. 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, Revatio 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 allaient. Les données obtenues chez une femme qui allaitait ont révélé une excrétion du sildénafil et de son métabolite actif, le N-desméthylsildénafil, 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

Revatio 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 Revatio avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables associés à l'utilisation de Revatio par voie intraveineuse sont similaires à ceux associés à l'utilisation de Revatio par voie orale. Les données sur l'utilisation de Revatio par voie intraveineuse étant limitées et les modèles pharmacocinétiques prédisant que les formulations 20 mg par voie orale et 10 mg par voie intraveineuse produiront une exposition plasmatique similaire, les informations relatives à la sécurité de Revatio par voie intraveineuse ont été extrapolées à partir de celles concernant Revatio par voie orale.

Administration par voie intraveineuse

Il est attendu que l'exposition au sildénafil libre et à son métabolite N-desméthyl et les effets pharmacologiques combinés qu'ils produisent soient comparables après une dose de 10 mg de Revatio solution pour injection et une dose de 20 mg par voie orale.

L'étude A1481262 était une étude en ouvert, monocentrique, en dose unique, évaluant la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique d'une dose unique de sildénafil (10 mg) administrée en bolus par voie intraveineuse directe à des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en état stable sous traitement en cours par Revatio 20 mg par voie orale trois fois par jour.

Un total de 10 patients atteints d'HTAP ont été inclus et ont terminé l'étude. Les variations de la pression artérielle diastolique et systolique mesurées en position couchées et debout sont restées en

moyenne faibles au cours du temps (< 10 mmHg) et sont revenues aux valeurs initiales après 2 heures. Aucun symptôme d'hypotension n'a été associé à ces variations. Les variations moyennes du rythme cardiaque ont été cliniquement non significatives. Deux sujets ont présenté un total de 3 effets indésirables (rougeur, flatulence et bouffées de chaleur). Un événement indésirable grave est survenu chez un sujet souffrant de cardiomyopathie ischémique sévère ayant consisté en une fibrillation ventriculaire suivi du décès 6 jours après l'administration du traitement à l'étude; cet événement a été jugé comme étant non relié au traitement à l'étude.

Administration par voie orale

Au cours de l'étude pivot contrôlée contre placebo utilisant Revatio 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 Revatio 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 sous traitement à l'étude recevaient Revatio 80 mg trois fois par jour.

Au cours d'une étude contrôlée contre placebo utilisant Revatio en association avec l'époprosténol par voie intraveineuse dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, un total de 134 patients a été traité avec Revatio par voie orale (selon un schéma posologique consistant en l'administration de dose 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 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/époprostenol par rapport aux patients traités par placebo/époprostenol. 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 Revatio 80 mg trois fois par jour.

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

Au cours 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 dans l'HTAP conduites chez l'adulte.

Présentation des effets indésirables

Le Tableau 1 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 Revatio 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 rapportés au cours des études contrôlées contre placebo utilisant le sildénafil en traitement de l'HTAP et expérience acquise chez les adultes depuis la commercialisation.

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes (V.14.0)	Effets indésirables
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	rétention 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 (NOIAN)*, 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	alopecie, 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

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes (V.14.0)	Effets indésirables
Troubles des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	hémorragie pénienne, hématospermie, gynécomastie <i>priapisme, érection prolongée</i>
Non déterminé	
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.

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 – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Lors des études chez des volontaires recevant des doses orales 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 orale 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 sildénafil 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 phosphodiestérase 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 phosphodiestérases 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 4000 fois plus sélectif pour la PDE5 que pour la PDE3, l'isoforme de la phosphodiestérase 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 orales 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 orales 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 par voie orale, 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 et sécurité cliniques

Données d'efficacité du sildénafil par voie intraveineuse chez des patients adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Il est attendu qu'une dose de 10 mg de Revatio solution pour injection entraîne une exposition au sildénafil et à son métabolite N-desméthyl et des effets pharmacologiques comparables à ceux d'une dose de 20 mg par voie orale. Ceci est basé exclusivement sur des données de pharmacocinétique (voir rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques). Les conséquences de l'exposition plus faible au métabolite actif N-desméthyl observée après une administration répétée de Revatio par voie IV n'ont pas été documentées. Aucune étude clinique n'a été conduite pour démontrer que les formulations orales et injectables ont une efficacité comparable.

L'étude A1481262 était une étude en ouvert, monocentrique, dose unique, évaluant la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique d'une dose unique de sildénafil administrée en bolus par voie intraveineuse (10 mg) à des patients atteints d'HTAP en état stable sous un traitement en cours par Revatio 20 mg par voie orale trois fois par jour.

Un total de 10 patients atteints d'HTAP ont été inclus et ont terminé l'étude. Huit sujets prenaient du bosentan et un sujet prenait du treprostinal en plus du bosentan et de Revatio. La pression artérielle et le rythme cardiaque étaient enregistrés en position assise et debout 30, 60, 120, 180 et 360 minutes après l'injection. Les variations par rapport aux valeurs initiales de la pression artérielle en position assise étaient en moyenne les plus importantes à la 1ère heure; -9,1 mmHg (DS ±12,5) et -3,0 mmHg

(DS ± 4,9) pour la pression systolique et diastolique respectivement. Les variations posturales de la pression sanguine systolique et diastolique au cours du temps étaient en moyenne faibles (< 10 mmHg) et sont revenues aux valeurs initiales après 2 heures.

Efficacité du sildénafil par voie orale 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 de 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), pour 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 par voie orale 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 Revatio 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 du sildénafil par voie orale 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'époprostenol en traitement de fond.

Les patients inclus dans l'étude associant le sildénafil et l'époprostenol 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 Revatio 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'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 à l'observation dans la phase d'extension à long terme d'une étude pédiatrique, d'une mortalité accrue avec une dose élevée de sildénafil déterminée en fonction du poids corporel et répartie en 3 prises par jour, comparativement à une dose plus faible.

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 de 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 de 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 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 %]), œdème (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

La biodisponibilité orale absolue est de 41 % en moyenne (intervalle : 25 à 63 %). Au cours de l'étude A1481262, une Cmax, Cl et ASC (0-8) de 248 ng/ml, 30,3 l/h et 330 ng h/ml ont été observées respectivement. La Cmax et l'ASC (0-8) du métabolite N-desmethyl étaient de 30,8 ng/ml et 147 ng h/ml, respectivement.

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.

Biotransformation

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 phosphodiestérases 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 par voie orale (traduisant une contribution de 36 % aux effets pharmacologiques du sildénafil). L'effet ultérieur sur l'efficacité n'est pas connu.

Chez les volontaires sains, les concentrations plasmatiques du métabolite N-desméthyl après administration intraveineuse sont significativement plus faibles que celles observées après administration orale. A l'état d'équilibre, les concentrations plasmatiques du métabolite N-desméthyl correspondaient à environ 16 % versus 61 % de celles du sildénafil après administration par voie IV et orale respectivement.

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-déméthyl 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-déméthyl 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-déméthyl 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 par voie orale. 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.

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 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 10 mg trois fois par jour par voie intraveineuse. 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

Glucose
Eau pour injections

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou diluants par voie intraveineuse à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte contient un flacon de 20 ml en verre transparent de type I avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyl et une capsule en aluminium.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament ne nécessite aucune dilution ou reconstitution avant utilisation.

Un flacon de 20 ml contient 10 mg de sildénafil (sous forme de citrate). La dose recommandée de 10 mg correspond à un volume de 12,5 ml, à administrer en bolus par voie intraveineuse directe.

La compatibilité chimique et physique a été démontrée avec les diluants suivants:

Solution de glucose à 5 %
Solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %)
Solution Ringer Lactate
Solution de glucose à 5 % et chlorure de sodium à 0,45 %
Solution Ringer Lactate et glucose à 5 %

Solution de chlorure de potassium à 20 mEq et glucose à 5 %

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

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Pays-Bas

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

EU/1/05/318/002

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

Date de première autorisation : 28 octobre 2005

Date de dernier renouvellement : 23 septembre 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Revatio 10 mg /ml poudre pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution, chaque ml de suspension buvable contient 10 mg de sildénafil (sous forme de citrate).

Chaque flacon de suspension buvable reconstituée (112 ml) contient 1,12 g de sildénafil (sous forme de citrate).

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque ml de suspension buvable reconstituée contient 250 mg de sorbitol.

Chaque ml de suspension buvable reconstituée contient 1 mg de benzoate de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable.

Poudre de couleur blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS 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 Revatio, 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 (1 ml de suspension reconstituée) trois fois par jour
poids corporel > 20 kg : 20 mg (2 ml de suspension reconstituée) 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).

Traitements concomitants :

D'une façon générale, toute adaptation de la posologie ne sera envisagée qu'après avoir évalué le rapport bénéfice/risque de l'association médicamenteuse.

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 téthromycine 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 (> 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.

Revatio 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 Revatio 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 Revatio 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.

Mode d'administration

Voie orale exclusivement. La suspension buvable reconstituée (suspension buvable de couleur blanche, arôme raisin) doit être prise toutes les 6 à 8 heures environ avec ou sans nourriture.

Le flacon devra être agité pendant au moins 10 secondes avant d'y prélever la dose requise.

Pour les instructions relatives à la reconstitution de la suspension buvable avant administration, voir rubrique 6.6.

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 le 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 : kéroconazole, 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, d'antécédent récent d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde, d'hypotension sévère (pression artérielle < 90/50 mmHg) à l'initiation.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'efficacité de Revatio 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 phosphodiesterases rétiennines) 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 Revatio 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 gastro-duodénal 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 antivitamine 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.

Informations relatives aux excipients

Revatio 10 mg/ml poudre pour suspension buvable contient du sorbitol, qui est une source de fructose. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre ce médicament.

Revatio 10 mg/ml poudre pour suspension buvable contient 1 mg de benzoate de sodium par ml de suspension buvable reconstituée. Les benzoates peuvent augmenter les taux de bilirubine non conjuguée en déplaçant la bilirubine de l'albumine, ce qui peut accroître le risque d'ictère néonatal. L'hyperbilirubinémie néonatale peut entraîner un ictère nucléaire (dépôts de bilirubine non conjuguée dans le tissu cérébral) et une encéphalopathie.

Revatio 10 mg/ml poudre pour suspension buvable contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml de suspension buvable reconstituée. Les patients suivant un régime hyposodé peuvent être informés que ce médicament est essentiellement « sans sodium ».

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).

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

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 kéroconazole, 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 associé 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 kéroconazole et l'itraconazole (voir rubrique 4.3). Avec les inhibiteurs du CYP3A4 comme la clarithromycine, la téthromycine 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 anti-acides (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'éthinyloestradiol 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 (IC₅₀ > 150 µM) du cytochrome P 450.

Aucune donnée d'interaction entre le sildénafil et des inhibiteurs non spécifiques des phosphodiesterases tels que la théophylline ou le dipryridamole 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'amiodipine 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'ebriété, 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'éthinyloestradiol 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, Revatio 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 embryofœtal. 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, Revatio 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 allaient. Les données obtenues chez une femme qui allaitait ont révélé une excretion du sildénafil et de son métabolite actif, le n-desméthylsildénafil, 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

Revatio 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 Revatio 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 Revatio 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 Revatio 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 Revatio 80 mg trois fois par jour.

Au cours d'une étude contrôlée contre placebo utilisant Revatio 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 Revatio (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 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/époprostenol par rapport aux patients traités par placebo/époprostenol. 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 Revatio 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 Revatio par rapport au placebo ont été des céphalées, des rougeurs de la face, une dyspepsie, des diarrhées et des douleurs des extrémités.

Au cours 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 dans l'HTAP conduites chez l'adulte.

Présentation des effets indésirables

Le Tableau 1 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 Revatio 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 rapportés au cours des études contrôlées contre placebo utilisant le sildénafil en traitement de l'HTAP et expérience acquise chez les adultes depuis la commercialisation.

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes (V14.0)	Effets indésirables
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	rétention 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 (NOIAN)*, 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	alopecie, 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

Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes (V14.0)	Effets indésirables
Troubles des fonctions des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent	hémorragie pénienne, hématospermie, gynécomastie <i>priapisme, érection prolongée</i>
Non déterminé	
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 Revatio (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 Revatio (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 péninnes 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 sildénafil ont continué le traitement avec le même schéma posologique, alors que les enfants du groupe placebo ont été randomisés dans les groupes sildénafil.

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 sildénafil (toutes doses confondues et incluant 9 patients qui 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 sildénafil. 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 sildénafil (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 – voir [Annexe V](#).

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 sildénafil 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 phosphodiestérase 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 phosphodiestérases 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 phosphodiestérase 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 et sécurité cliniques

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 Revatio 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'époprostenol 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 Revatio 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'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 à l'observation dans la phase d'extension à long terme d'une étude pédiatrique, d'une mortalité accrue avec une dose élevée de sildénafil déterminée en fonction du poids corporel et répartie en 3 prises par jour, comparativement à une dose plus faible (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 de 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 de 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 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 ≥ 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 Revatio 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 sujet 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 évaluables 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 vs. 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 observée 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 à long terme issues de la phase d'extension 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'oxygénéation (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 oxygénéation 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 %]), œdème (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 Cmax 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.

Biotransformation

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 phosphodiesterases 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, 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 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

Poudre pour suspension orale :

Sorbitol (E420)
Acide citrique anhydre
Sucralose
Citrate de sodium (E331)
Gomme xanthane
Dioxyde de titane (E171)
Benzoate de sodium (E211)
Silice colloïdale anhydre

Arome raisin :

Maltodextrine
Concentré de jus de raisins
Gomme acacia
Concentré de jus d'ananas
Acide citrique anhydre
Arome naturel

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après reconstitution, la suspension buvable est stable pendant 30 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Poudre

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C,
Conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Suspension buvable

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C ou au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Un flacon de verre brun de 125 ml (avec bouchon à vis en polypropylène) contient 32,27 g de poudre pour suspension buvable.

Après reconstitution, un flacon contient 112 ml de suspension buvable, dont 90 ml sont destinés à la dispensation par voie orale.

Présentation : 1 flacon

Chaque conditionnement contient un godet doseur en polypropylène (gradué pour indiquer 30 ml), une seringue graduée pour administration orale en polypropylène (de 3 ml) avec un piston en PEHD et un adaptateur à pression pour flacon en PEBD.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Il est recommandé que la reconstitution de la suspension buvable de Revatio avant administration au patient soit réalisée par le pharmacien.

Instructions de reconstitution

Note: quelle que soit la dose à administrer, un volume total de 90 ml (3 x 30 ml) d'eau, doit être utilisé pour reconstituer le contenu du flacon.

1. Tapoter le flacon pour libérer la poudre.
2. Retirer le bouchon.
3. Mesurer 30 ml d'eau en remplissant le godet doseur (inclus dans la boîte) jusqu'au trait de graduation, puis verser l'eau dans le flacon. En utilisant le godet doseur, mesurer à nouveau 30 ml d'eau et l'ajouter au flacon (figure 1).

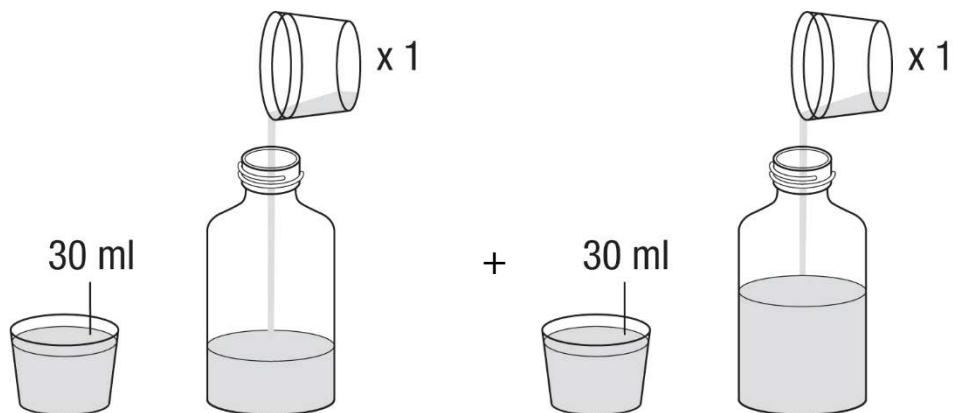


figure 1

4. Remettre le bouchon et secouer le flacon pendant un minimum de 30 secondes (figure 2).

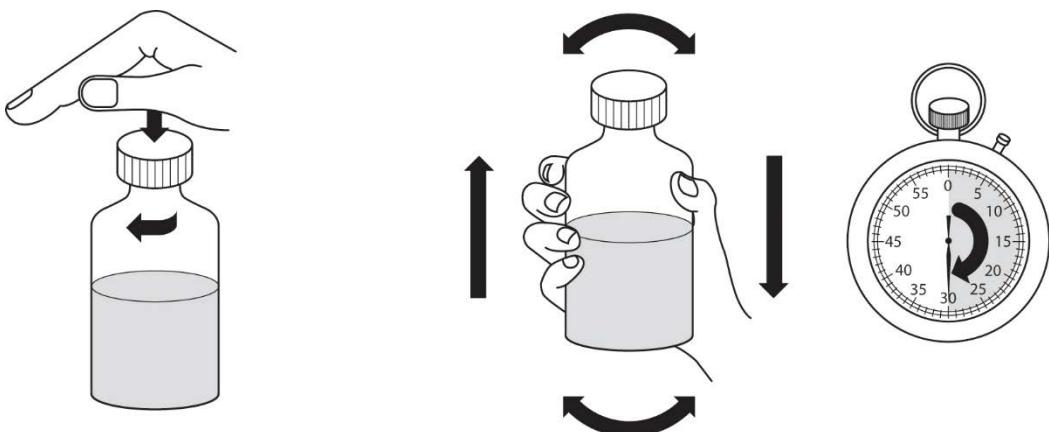


figure 2

5. Retirer le bouchon.

6. En utilisant le godet doseur, mesurer à nouveau 30 ml d'eau et l'ajouter au flacon. Vous devez toujours ajouter un total de 90 ml ($3 \times 30 \text{ ml}$) d'eau, quelle que soit la dose qui doit être administrée (figure 3).

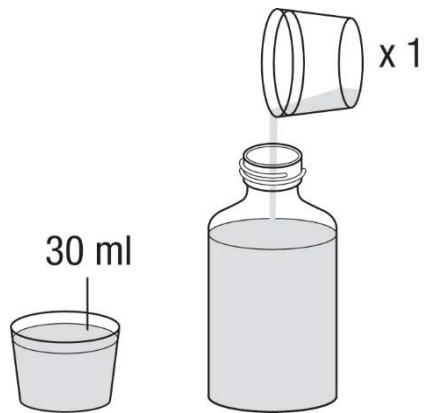


figure 3

7. Remettre le bouchon et secouer le flacon pendant un minimum de 30 secondes (figure 4).

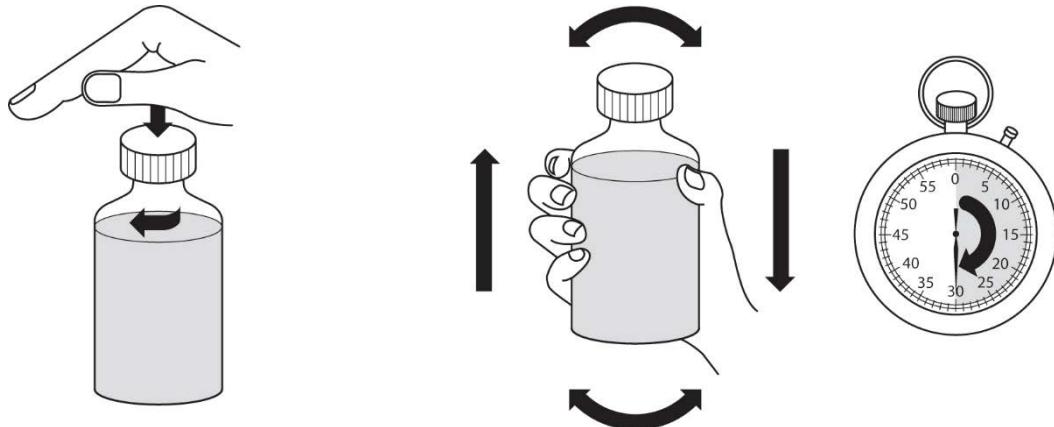


figure 4

8. Retirer le bouchon.

- Introduire l'adaptateur de flacon dans le goulot du flacon (voir figure 5 ci-dessous). L'adaptateur est fourni de telle sorte que vous puissiez, à partir du flacon, remplir la seringue graduée pour administration orale avec le médicament. Remettre le bouchon sur le flacon.

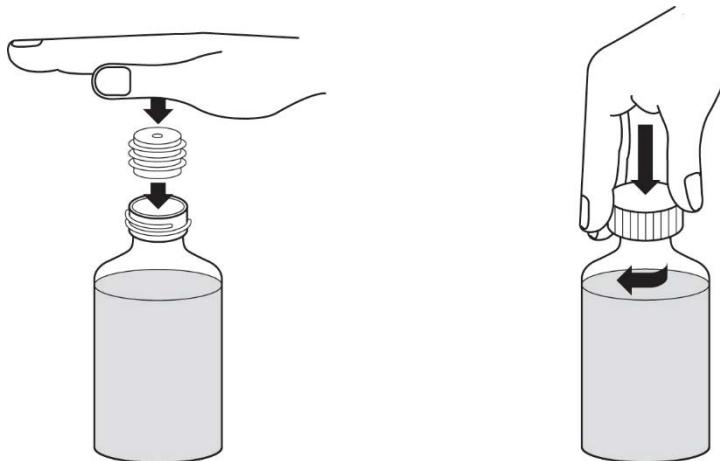


figure 5

- Après reconstitution, la poudre diluée produit une suspension buvable blanche (arôme raisin). Ecrire sur l'étiquette du flacon la date d'expiration de la suspension buvable reconstituée (la date d'expiration de la suspension buvable reconstituée est de 30 jours à partir de la date de reconstitution). Toute suspension buvable non utilisée après cette date doit être éliminée ou rapportée à votre pharmacien.

Instructions d'utilisation

- Secouer vigoureusement le flacon bouché de suspension buvable reconstituée pendant un minimum de 10 secondes avant utilisation. Retirer le bouchon (figure 6).

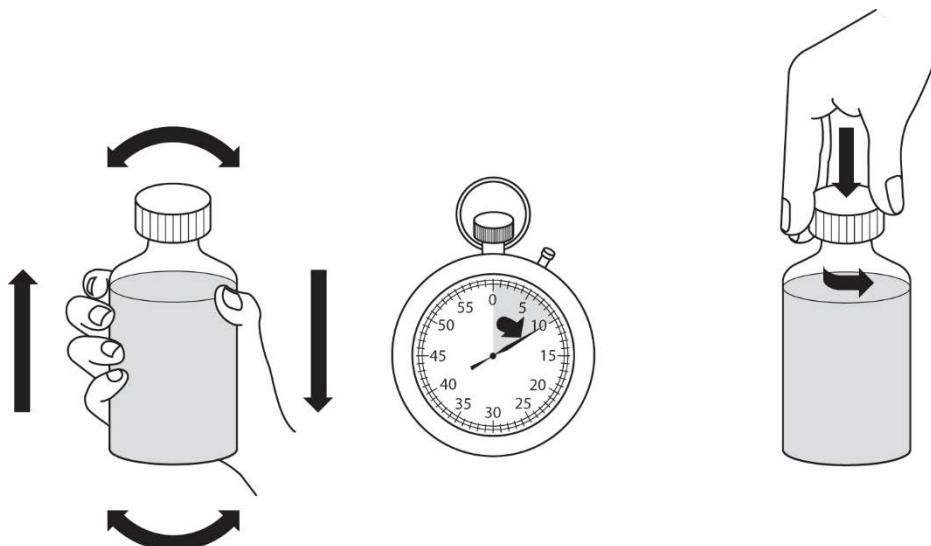


figure 6

2. Poser le flacon verticalement sur une surface plane, insérer l'extrémité de la seringue graduée pour administration orale dans l'adaptateur (figure 7).

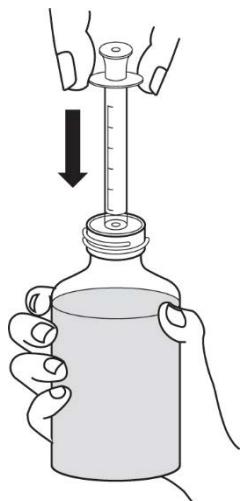


figure 7

3. Retourner le flacon vers le bas en maintenant la seringue graduée destinée à l'administration par voie orale en place. Tirer lentement le piston de la seringue graduée jusqu'au trait de graduation qui indique la dose à administrer (1 ml de suspension reconstituée correspond à une dose de 10 mg, 2 ml de suspension reconstituée correspondent à une dose de 20 mg). Pour mesurer correctement la dose, le bord supérieur du piston doit être aligné sur le trait de graduation correspondant à la dose prescrite sur la seringue (figure 8).



figure 8

4. Si de grosses bulles apparaissent, pousser lentement le piston dans la seringue afin de renvoyer le médicament dans le flacon. Puis renouveler l'étape 3 (cf ci-dessus).
5. Retourner le flacon verticalement en maintenant la seringue graduée toujours en place. Retirer la seringue du flacon.

6. Placer l'extrémité de la seringue dans la bouche. Orienter son extrémité vers l'intérieur de la joue. Pousser LENTEMENT le piston. Ne pas exercer une pression trop rapide qui délivrerait la solution trop rapidement. Lors d'une administration chez un enfant, celui-ci doit être en position assise, ou maintenu bien droit avant de lui administrer le médicament (figure 9).

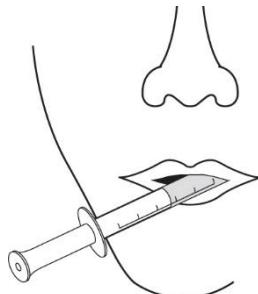


figure 9

7. Remettre le bouchon sur le flacon, en laissant l'adaptateur du flacon en place. Laver la seringue ayant servi à l'administration par voie orale comme indiqué ci-dessous.

Nettoyage et conservation de la seringue:

1. La seringue doit être rincée après chaque administration. Retirer le piston de la seringue et laver chaque partie dans l'eau.
2. Sécher les deux parties. Remettre le piston dans la seringue. Conserver la dans un endroit sûr et propre avec le médicament.

Après reconstitution, la suspension buvable doit être administrée en utilisant uniquement la seringue graduée destinée à l'administration orale fournie dans chaque conditionnement. Voir la notice patient pour des instructions d'utilisation plus détaillées.

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

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Pays-Bas

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

EU/1/05/318/003

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

Date de première autorisation : 28 octobre 2005
Date de dernier renouvellement : 23 septembre 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du(des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

20 mg comprimés pelliculés, 0,8 mg/ml solution pour injection et 10 mg /ml poudre pour suspension buvable

Fareva Amboise
Zone Industrielle
29 route des Industries
37530 Pocé-sur-Cisse
France

20 mg comprimés pelliculés et 10 mg /ml poudre pour suspension buvable

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Hongrie

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR/CARTON****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Revatio 20 mg comprimés pelliculés
sildénafil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté.

Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

90 comprimés pelliculés.
90 x 1 comprimés pelliculés.
300 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température inférieure à 30°C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Pays-Bas

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

EU/1/05/318/001
EU/1/05/318/004
EU/1/05/318/005

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Revatio 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES

CONDITIONNEMENT PRIMAIRE / PLAQUETTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Revatio 20 mg comprimés
sildénafil

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Upjohn

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR/CARTON****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Revatio 0,8 mg/ml solution pour injection
sildénafil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml de solution contient 0,8 mg de sildénafil (sous forme de citrate). Chaque flacon de 20 ml contient 12,5 ml de solution (10 mg de sildénafil sous forme de citrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du glucose et de l'eau pour injections.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour injection

1 flacon de 10 mg/ 12,5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Pays-Bas

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

EU/1/05/318/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Revatio 0,8 mg/ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**FLACON****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Revatio 0,8 mg/ml solution pour injection
sildénafil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml de solution contient 0,8 mg de sildénafil (sous forme de citrate). Chaque flacon de 20 ml contient 12,5 ml de solution (10 mg de sildénafil sous forme de citrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du glucose et de l'eau pour injections.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour injection

1 flacon de 10 mg/ 12,5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Pays-Bas

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

EU/1/05/318/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR/CARTON****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Revatio 10 mg/ml poudre pour suspension buvable
sildénafil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une fois reconstitué, un flacon contient 1,12 g de sildénafil (sous forme de citrate) avec un volume final de 112 ml.

Chaque ml de suspension reconstituée contient 10 mg de sildénafil (sous forme de citrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les autres composants incluent le sorbitol (E420) et le benzoate de sodium (E211).
Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour suspension buvable

1 flacon

1 adaptateur à pression pour flacon, 1 godet doseur et 1 seringue graduée pour administration orale.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Secouer le flacon avant utilisation.

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Instructions pour la reconstitution de la suspension buvable :

Tapotez sur le flacon pour libérer la poudre et retirez le bouchon.

Ajoutez un **total** de 90 ml d'eau (3 x 30 ml) **en suivant strictement la notice**, en s'assurant que le flacon soit bien agité après avoir ajouté 60 ml et les 30 ml restants. Retirez à nouveau le bouchon, appuyez sur l'adaptateur du flacon dans le col du flacon.

Attention : le délai de conservation expire 30 jours après reconstitution.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Poudre : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Après reconstitution : conserver à une température ne dépassant pas 30°C ou au réfrigérateur à une température entre 2°C et 8 °C.

Ne pas congeler.

La suspension non utilisée 30 jours après sa reconstitution doit être jetée.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Upjohn EESV
Rivium Westlaan 142
2909 LD Capelle aan den IJssel
Pays-Bas

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

EU/1/05/318/003

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Revatio 10 mg/ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**FLACON****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Revatio 10 mg/ml poudre pour suspension buvable
sildénafil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une fois reconstitué, un flacon contient 1,12 g de sildénafil (sous forme de citrate) avec un volume final de 112 ml.

Chaque ml de suspension reconstituée contient 10 mg de sildénafil (sous forme de citrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Les autres composants incluent le sorbitol (E420) et le benzoate de sodium (E211).

Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour suspension buvable

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Secouer le flacon avant utilisation

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Instructions pour la reconstitution de la suspension buvable:

Tapotez sur le flacon pour libérer la poudre et retirez le bouchon.

Ajouter un **total** de 90 ml d'eau (3 x 30 ml) **en suivant strictement la notice**, en s'assurant que le flacon soit bien agité après avoir ajouté 60 ml et les 30 ml restants. Retirez à nouveau le bouchon, appuyez sur l'adaptateur du flacon dans le col du flacon.

Attention: le délai de conservation expire 30 jours après reconstitution.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Poudre : conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Après reconstitution : conserver à une température ne dépassant pas 30°C ou au réfrigérateur à une température entre 2°C et 8 °C.

Ne pas congeler.

La suspension non utilisée 30 jours après sa reconstitution doit être éliminée.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE OU LOGO DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Upjohn

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

EU/1/05/318/003

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE****17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

B. NOTICE

Notice : information du patient

Revatio 20 mg, comprimés pelliculés sildénafil

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, qu'il soit mentionné ou non dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Revatio et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Revatio
3. Comment prendre Revatio
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Revatio
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Revatio et dans quel cas est-il utilisé

Revatio contient une substance active sildénafil qui appartient au groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 (PDE5).

Revatio abaisse la pression artérielle dans les poumons en élargissant les vaisseaux sanguins dans les poumons.

Revatio est utilisé dans le traitement des adultes, des enfants et des adolescents de 1 à 17 ans ayant une pression artérielle élevée dans les vaisseaux sanguins des poumons (hypertension artérielle pulmonaire).

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Revatio

Ne prenez jamais Revatio

- Si vous êtes allergique au sildénafil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous prenez des médicaments contenant des dérivés nitrés ou des produits dits donneurs d'oxyde nitrique, comme le nitrite d'amyle ("poppers"). Les médicaments de ce type sont souvent utilisés pour le soulagement des douleurs thoraciques (ou « crises d'angine de poitrine »). Revatio peut entraîner une augmentation importante des effets de ces médicaments. Prévenez votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments. En cas de doute, demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.
- Si vous prenez du riociguat. Ce médicament est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (c'est-à-dire une pression sanguine élevée dans les artères pulmonaires) et l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTPC) (c'est-à-dire une pression sanguine élevée dans les artères pulmonaires due à la présence de caillots sanguins persistants). Il a été démontré que les inhibiteurs des PDE5, tel que Revatio, augmentent les effets

hypotenseurs de ce médicament. Si vous prenez du riociguat ou si vous avez un doute parlez-en à votre médecin.

- Si vous avez eu récemment un accident vasculaire cérébral, une crise cardiaque ou si vous avez une maladie grave du foie ou une pression artérielle très basse (<90/50 mmHg).
- Si vous prenez un médicament pour traiter des infections fongiques tels que du kétoconazole ou de l'itraconazole, ou un médicament contenant du ritonavir (contre le VIH).
- Si vous avez déjà présenté une perte de la vision due à un problème d'afflux sanguin vers le nerf de l'œil appelé neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Revatio :

- si votre maladie est liée à une obstruction ou un rétrécissement au niveau des veines et non des artères du poumon (maladie veino-occlusive).
- si vous avez des problèmes cardiaques graves.
- si vous avez des anomalies au niveau des cavités cardiaques.
- si vous avez une pression élevée dans les artères pulmonaires.
- si vous avez une pression artérielle systémique basse au repos (hypotension).
- si vous êtes en état de déshydratation : ce qui peut arriver en cas de perte abondante de liquide corporel telle qu'une transpiration très importante ou si vous ne buvez pas suffisamment de liquides, ou encore si vous êtes malade avec de la fièvre, des vomissements ou une diarrhée.
- si vous présentez une rétinite pigmentaire (maladie héréditaire rare des yeux).
- si vous avez une anomalie des globules rouges (drépanocytose), un cancer des cellules sanguines (une leucémie), un cancer de la moelle osseuse (myélome multiple), ou toute maladie ou déformation du pénis.
- si vous souffrez actuellement d'un ulcère à l'estomac ou de troubles de la coagulation du sang (tels que l'hémophilie) ou de problèmes de saignements de nez.
- si vous prenez un traitement pour les troubles de l'érection.

Lorsque les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5), incluant le sildénafil, ont été utilisés pour traiter la dysfonction érectile (troubles de l'érection), les effets indésirables oculaires suivants ont été rapportés avec une fréquence non déterminée : diminution ou perte de la vision, partielle, soudaine, temporaire ou permanente, d'un œil ou des deux yeux.

Si vous ressentez une diminution ou une perte soudaine de la vision, **arrêtez de prendre Revatio et contactez immédiatement votre médecin** (voir aussi la rubrique 4).

Des cas d'érection prolongée et parfois douloureuse ont été rapportés depuis la commercialisation chez les patients recevant du sildénafil. Si vous avez une érection qui dure de façon continue depuis plus de 4 heures, **arrêtez de prendre Revatio et contactez immédiatement votre médecin** (voir aussi la rubrique 4).

Précautions particulières pour les patients ayant des problèmes rénaux ou hépatiques

Vous devez informer votre médecin si vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques, dans ces situations une adaptation de la dose de traitement peut être nécessaire.

Enfants

Revatio ne doit pas être administré aux enfants de moins de 1 an.

Autres médicaments et Revatio

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

- médicaments contenant des nitrates, ou des donneurs d'oxyde nitrique, comme le nitrite d'amyle ("poppers"). Ces médicaments sont habituellement prescrits en traitement de « l'angine de poitrine » ou des « douleurs thoraciques » liés à un problème cardiaque (voir rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Revatio),
- riociguat,
- traitements pour une hypertension pulmonaire (par ex. bosentan, iloprost),
- médicaments contenant du millepertuis (médicament à base de plantes), de la rifampicine (utilisée pour traiter des infections bactériennes), de la carbamazépine, de la phénytoïne et du phénobarbital (utilisé, entre autres, pour traiter l'épilepsie),
- médicaments qui inhibent la coagulation du sang (par exemple la warfarine), bien qu'ils ne produisent pas d'effet indésirable,
- médicaments contenant de l'érythromycine, de la clarithromycine, de la téthromycine (ceux-ci sont des antibiotiques utilisés pour traiter certaines infections bactériennes), du saquinavir (contre le VIH) ou de la néfazodone (pour la dépression mentale), il peut s'avérer nécessaire d'adapter la dose de votre traitement,
- médicament contenant un alpha-bloquant (par exemple doxazosine) pour le traitement d'une pression sanguine élevée (hypertension) ou de problèmes de prostate, car l'association de ces deux médicaments peut causer des symptômes qui diminuent la pression sanguine (par exemple étourdissement, sensation de tête vide),
- médicaments contenant du sacubitril/valsartan, utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque.

Revatio avec des aliments et boissons

Il est recommandé de ne pas boire de jus de pamplemousse si vous êtes traité avec Revatio

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Revatio ne doit pas être utilisé pendant une grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Revatio ne doit pas être donné à une femme en âge de procréer sans utilisation d'une méthode contraceptive adaptée.

Revatio passe dans le lait maternel à de très faibles concentrations qui a priori ne devraient pas induire d'effets indésirables chez les nouveau-nés allaités.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Revatio peut provoquer des sensations vertigineuses et peut affecter la vision. Il est impératif que vous connaissiez la façon dont vous réagissez au médicament avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

Revatio contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Revatio contient du sodium

Revatio 20 mg comprimés contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Revatio

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Pour les adultes, la dose recommandée est de 20 mg trois fois par jour (avec un intervalle de 6 à 8 heures entre chaque prise), à prendre au moment ou en dehors des repas.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La dose recommandée chez les enfants et les adolescents de 1 à 17 ans, est :

- . chez les enfants et les adolescents pesant 20 kg ou moins : 10 mg 3 fois par jour
- . chez les enfants et les adolescents pesant plus de 20 kg : 20 mg 3 fois par jour.

Le médicament peut être pris avec ou sans nourriture. Des doses supérieures ne doivent pas être utilisées chez les enfants. Ce médicament ne doit être utilisé que si la dose qui vous a été prescrite est de 20 mg trois fois par jour. Il existe d'autres présentations pharmaceutiques adaptées pour les patients pesant 20 kg ou moins ou pour les patients plus jeunes qui ne peuvent pas avaler des comprimés.

Si vous avez pris plus de Revatio que vous n'auriez dû

Ne prenez pas plus de médicament que ce que votre médecin vous a prescrit.

Si vous prenez plus de médicament que ce qui vous a été prescrit, contactez votre médecin immédiatement. Prendre plus de Revatio que vous ne devez augmenter le risque d'effets indésirables connus.

Si vous oubliez de prendre Revatio

Si vous oubliez de prendre Revatio, prenez-le dès que vous le remarquez, puis continuez à prendre votre médicament aux horaires habituels. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Revatio

L'arrêt brutal de votre traitement par Revatio peut entraîner une aggravation de vos symptômes. N'arrêtez la prise de Revatio que si votre médecin vous l'indique. Votre médecin peut vous dire de réduire la dose durant quelques jours avant d'arrêter complètement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, Revatio peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez l'un des effets indésirables ci-dessous listés, arrêtez de prendre Revatio et contactez immédiatement un médecin (voir également rubrique 2) :

- si vous ressentez une baisse soudaine de la vision ou une perte de la vision (fréquence non déterminée)
- si vous avez une érection qui se prolonge sans interruption pendant plus de 4 heures. Des érections prolongées et parfois douloureuses ont été rapportées chez des hommes après la prise de sildénafil (fréquence non déterminée).

Adultes

Les effets indésirables rapportés très fréquemment (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10) étaient les maux de tête, les rougeurs de la face, l'indigestion, la diarrhée et les douleurs des bras et des jambes.

Les effets indésirables rapportés fréquemment (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) ont inclus : infection sous la peau, symptômes de type grippal, inflammation des sinus, réduction du nombre des globules rouges sanguins (anémie), rétention hydrique, troubles du sommeil, anxiété, migraine, tremblements, sensations de « fourmillements », sensation de brûlure, sensibilité réduite du toucher, saignement au fond de l'œil, effets sur la vision, vision trouble et sensibilité à la lumière, effets sur la vision des couleurs, irritation de l'œil, yeux injectés de sang/yeux rouges, vertiges, bronchite, saignements de nez, écoulement nasal, toux, nez bouché, inflammation de l'estomac, gastro-entérite, brûlures d'estomac, hémorroïdes, ballonnement abdominal, sécheresse buccale, chute de cheveux, rougeur de la peau, sueurs nocturnes, douleurs musculaires, douleurs dorsales et augmentation de la température corporelle.

Les effets indésirables rapportés peu fréquemment (peuvent affecter 1 personne sur 100) ont inclus : baisse de l'acuité visuelle, vision double, sensations de gêne dans l'œil, saignement du pénis, présence de sang dans le sperme et/ou les urines, et développement des seins chez l'homme.

Des éruptions cutanées et des cas de diminution ou de perte brutale de l'audition et une diminution de la pression artérielle ont également été rapportés avec une fréquence non déterminée (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Enfants et adolescents

Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés fréquemment (pouvant survenir chez jusqu'à 1 personne sur 10) : pneumonie, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque droite, état de choc d'origine cardiaque, pression élevée dans les artères des poumons, douleur dans la poitrine, évanouissement, infection respiratoire, bronchite, gastroentérites virales, infection urinaire et caries dentaires.

Les effets indésirables graves suivants ont été considérés comme liés au traitement et rapportés peu fréquemment (pouvant survenir chez jusqu'à 1 personne sur 100) : réactions allergiques (telles que éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres et de la langue, respiration sifflante, difficultés à respirer ou avaler), convulsions, battements irréguliers du cœur, diminution de l'audition, souffle court, inflammation au niveau des voies digestives, respiration sifflante.

Les effets indésirables rapportés très fréquemment (pouvant survenir chez plus d'1 personne sur 10) étaient : maux de tête, vomissements, infection de la gorge, fièvre, diarrhée, grippe et saignements de nez.

Les effets indésirables rapportés fréquemment (pouvant survenir chez jusqu'à 1 personne sur 10) étaient : nausées, augmentation des érections, pneumonie et écoulement nasal.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Revatio

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois mentionné.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Revatio

- La substance active est le sildénafil. Chaque comprimé contient 20 mg de sildénafil (sous forme de citrate).
- Les autres composants sont :
Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, hydrogénophosphate de calcium (anhydre), croscarmellose sodique (voir rubrique 2 « Revatio contient du sodium »), stéarate de magnésium.
Pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté (voir rubrique 2 « Revatio contient du lactose »), triacétate de glycérol.

Comment se présente Revatio et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés Revatio sont blancs et ronds. Chaque comprimé porte l'inscription « VLE » sur une face et « RVT 20 » sur l'autre. Les comprimés sont présentés dans des boîtes de plaquettes contenant 90 comprimés, 90 x 1 comprimés en plaquettes unitaires prédécoupées et dans des boîtes de plaquettes contenant 300 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Pays-Bas.

Fabricant :

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, France.

ou

Mylan Hungary Kft., Mylan utca 1, Komárom 2900, Hongrie.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Viatris

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB

Tel: +370 52051288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatris CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Danmark

Viatris ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH

Tel: +49 (0)800 0700 800

Eesti

Viatris OÜ

Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Viatris Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatris Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

France

Viatris Santé

Tél: +33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatris Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatris Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Viatris Pharma S.r.l.

Tel: +39 02 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatris SIA

Tel: +371 676 055 80

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited

Tel: (+356) 21 220 174

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatris AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

Viatris Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatris Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal

Viatris Healthcare, Lda.

Tel: +351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatris d.o.o.

Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika

Viatris Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatris Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatris AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu> Il existe aussi des liens à d'autres sites concernant les maladies rares et les médicaments orphelins.

Notice : information de l'utilisateur

Revatio 0,8 mg/ml, solution pour injection sildénafil

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, qu'il soit mentionné ou non dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Revatio et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Revatio
3. Comment utiliser Revatio
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Revatio
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Revatio et dans quel cas est-il utilisé

Revatio contient une substance active sildénafil qui appartient au groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 (IPDE5).

Revatio abaisse la pression artérielle dans les poumons en élargissant les vaisseaux sanguins dans les poumons.

Revatio est utilisé dans le traitement des adultes ayant une pression artérielle élevée dans les vaisseaux sanguins des poumons (hypertension artérielle pulmonaire).

Revatio solution pour injection est une formulation alternative de Revatio en remplacement pour les patients qui sont, de façon temporaire, dans l'incapacité de prendre Revatio en comprimés.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Revatio

Ne prenez jamais Revatio

- Si vous êtes allergique au sildénafil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous prenez des médicaments contenant des dérivés nitrés ou des produits dits donneurs d'oxyde nitrique, comme le nitrite d'amyle ("poppers"). Les médicaments de ce type sont souvent utilisés pour le soulagement des douleurs thoraciques (ou « crises d'angine de poitrine »). Revatio peut entraîner une augmentation importante des effets de ces médicaments. Prévenez votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments. En cas de doute, demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.
- Si vous prenez du riociguat Ce médicament est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (c'est-à-dire une pression sanguine élevée dans les artères pulmonaires) et l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTPC) (c'est-à-dire une pression

sanguine élevée dans les artères pulmonaires due à la présence de caillots sanguins persistants). Il a été démontré que les inhibiteurs des PDE5, tel que Revatio, augmentent les effets hypotenseurs de ce médicament. Si vous prenez du riociguat ou si vous avez un doute, parlez-en à votre médecin.

- Si vous avez eu récemment un accident vasculaire cérébral, une crise cardiaque ou si vous avez une maladie grave du foie ou une pression artérielle très basse (<90/50 mmHg).
- Si vous prenez un médicament pour traiter des infections fongiques tels que du kétoconazole ou de l'itraconazole ou un médicament contenant du ritonavir (contre le VIH).
- Si vous avez déjà présenté une perte de la vision due à un problème d'afflux sanguin vers le nerf de l'œil appelé neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Revatio :

- si votre maladie est liée à une obstruction ou un rétrécissement au niveau des veines et non des artères du poumon (maladie veino-occlusive).
- si vous avez des problèmes cardiaques graves.
- si vous avez des anomalies au niveau des cavités cardiaques.
- si vous avez une pression élevée dans les artères pulmonaires.
- si vous avez une pression artérielle systémique basse au repos (hypotension).
- si vous êtes en état de déshydratation : ce qui peut arriver en cas de perte abondante de liquide corporel telle qu'une transpiration très importante ou si vous ne buvez pas suffisamment de liquides ou encore si vous êtes malade avec de la fièvre, des vomissements ou une diarrhée.
- si vous présentez une rétinite pigmentaire (maladie héréditaire rare des yeux).
- si vous avez une anomalie des globules rouges (drépanocytose), un cancer des cellules sanguines (une leucémie), un cancer de la moelle osseuse (myélome multiple), ou toute maladie ou déformation du pénis.
- si vous souffrez actuellement d'un ulcère à l'estomac ou de troubles de la coagulation (tels que l'hémophilie) ou de problèmes de saignements de nez.
- si vous prenez un traitement pour les troubles de l'érection.

Lorsque les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5), incluant le sildénafil, ont été utilisés pour traiter la dysfonction érectile (trouble de l'érection), les effets indésirables oculaires suivants ont été rapportés avec une fréquence non déterminée : diminution ou perte de la vision, partielle, soudaine, temporaire ou permanente, d'un œil ou des deux yeux.

Si vous ressentez une diminution ou une perte soudaine de la vision, **arrêtez de prendre Revatio et contactez immédiatement votre médecin** (voir aussi la rubrique 4).

Des cas d'érection prolongée et parfois douloureuse ont été rapportés depuis la commercialisation chez les patients recevant du sildénafil. Si vous avez une érection qui dure de façon continue depuis plus de 4 heures, **arrêtez de prendre Revatio et contactez immédiatement votre médecin** (voir aussi la rubrique 4).

Précautions particulières pour les patients ayant des problèmes rénaux ou hépatiques

Vous devez informer votre médecin si vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques, dans ces situations une adaptation de la dose de traitement peut être nécessaire.

Enfants et adolescents

Revatio ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Revatio

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

- médicaments contenant des nitrates, ou des donneurs d'oxyde nitrique, comme le nitrite d'amyle ("poppers"). Ces médicaments sont habituellement prescrits en traitement de « l'angine de poitrine » ou des « douleurs thoraciques » liés à un problème cardiaque (voir rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Revatio).
- riociguat.
- traitements pour une hypertension pulmonaire (par ex. bosentan ou iloprost).
- médicaments contenant du millepertuis (médicament à base de plantes), de la rifampicine (utilisée pour traiter des infections bactériennes), de la carbamazépine, de la phénytoïne et du phénobarbital (utilisé, entre autres, pour traiter l'épilepsie).
- médicaments qui inhibent la coagulation du sang (par exemple la warfarine), bien qu'ils ne produisent pas d'effet indésirable.
- médicaments contenant de l'érythromycine, de la clarithromycine, de la téthromycine (ceux-ci sont des antibiotiques utilisés pour traiter certaines infections bactériennes), du saquinavir (contre le VIH) ou de la néfazodone (pour la dépression mentale), il peut s'avérer nécessaire d'adapter la dose de votre traitement.
- médicament contenant un alpha-bloquant (par exemple doxazosine) pour le traitement d'une pression sanguine élevée (hypertension) ou de problèmes de prostate, car l'association de ces deux médicaments peut causer des symptômes qui diminuent la pression sanguine (par exemple étourdissement, sensation de tête vide).
- médicaments contenant du sacubitril/valsartan, utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque.

Revatio avec des aliments et boissons

Il est recommandé de ne pas boire de jus de pamplemousse si vous êtes traité avec Revatio.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Revatio ne doit pas être utilisé pendant une grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Revatio ne doit pas être donné à une femme en âge de procréer sans utilisation d'une méthode contraceptive adaptée.

Revatio passe dans le lait maternel à de très faibles concentrations qui a priori ne devraient pas induire d'effets indésirables chez les nouveau-nés allaités.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Revatio peut provoquer des sensations vertigineuses et peut affecter la vision. Il est impératif que vous connaissiez la façon dont vous réagissez au médicament avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

3. Comment utiliser Revatio

Revatio est administré en injection intraveineuse directe et vous sera toujours administré par un médecin ou une infirmière. Votre médecin déterminera la durée de votre traitement et la quantité de Revatio solution pour injection que vous recevrez chaque jour et surveillera votre réponse au traitement et votre état de santé. La dose habituelle est de 10 mg (correspondant à 12,5 ml) trois fois par jour.

Une injection par voie intraveineuse de Revatio vous sera administrée en remplacement de vos comprimés de Revatio.

Si vous avez reçu plus de Revatio que vous n'auriez dû

Si vous êtes inquiet car vous pensez avoir reçu trop de Revatio, informez-en immédiatement votre médecin ou votre infirmière immédiatement. Prendre plus de Revatio que vous ne devez augmenter le risque d'effets indésirables connus.

Si vous manquez une dose de Revatio

Ce médicament vous étant administré sous surveillance médicale étroite, il est peu probable qu'une dose soit oubliée. Cependant, informez votre médecin ou pharmacien si vous pensez qu'une dose a été oubliée.

Une dose double ne devra pas être administrée pour compenser une dose manquée.

Si vous arrêtez d'utiliser Revatio

L'arrêt brutal de votre traitement par Revatio peut entraîner une aggravation de vos symptômes. Votre médecin peut réduire la dose durant quelques jours avant d'arrêter complètement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, Revatio peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez l'un des effets indésirables ci-dessous listés, arrêtez de prendre Revatio et contactez immédiatement un médecin (voir également rubrique 2) :

- si vous ressentez une baisse soudaine de la vision ou une perte de la vision (fréquence non déterminée)
- si vous avez une érection qui se prolonge sans interruption pendant plus de 4 heures. Des érections prolongées et parfois douloureuses ont été rapportées chez des hommes après la prise de sildénafil (fréquence non déterminée).

Adultes

Les effets indésirables rapportés au cours d'une étude clinique avec Revatio par voie intraveineuse étaient similaires à ceux rapportés au cours des essais cliniques avec Revatio en comprimés. Au cours des essais cliniques, les effets indésirables rapportés fréquemment (peuvent affecter jusqu'à une personne sur 10) étaient rougeurs de la face, maux de tête, pression sanguine basse et nausées. Au cours des essais cliniques, les effets indésirables rapportés fréquemment (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) par les patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire étaient rougeurs de la face et nausées.

Lors des essais cliniques avec Revatio en comprimés, les effets indésirables rapportés très fréquemment (peuvent affecter plus de 1 personne sur 10) étaient les maux de tête, les rougeurs de la face, l'indigestion, la diarrhée et les douleurs des membres.

Les effets indésirables rapportés fréquemment (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) ont inclus : infection sous la peau, symptômes de type grippal, inflammation des sinus, réduction du nombre des globules rouges sanguins (anémie), rétention hydrique, troubles du sommeil, anxiété, migraine, tremblements, sensations de « fourmillements », sensation de brûlure, sensibilité réduite du toucher, saignement au fond de l'œil, effets sur la vision, vision trouble et sensibilité à la lumière, effets sur la vision des couleurs, irritation de l'œil, yeux injectés de sang/yeux rouges, vertiges, bronchite, saignements de nez, écoulement nasal, toux, nez bouché, inflammation de l'estomac, gastro-entérite, brûlures d'estomac, hémarroïdes, ballonnement abdominal, sécheresse buccale, chute de cheveux, rougeur de la peau, sueurs nocturnes, douleurs musculaires, douleurs dorsales et augmentation de la température corporelle.

Les effets indésirables rapportés peu fréquemment (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) ont inclus : baisse de l'acuité visuelle, vision double, sensations de gêne dans l'œil, saignement du pénis, présence de sang dans le sperme et/ou les urines, et développement des seins chez l'homme.

Des éruptions cutanées et des cas de diminution ou de perte brutale de l'audition et une diminution de la pression artérielle ont également été rapportés avec une fréquence non déterminée (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Revatio

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois mentionné.

Revatio ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout- à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Revatio

- La substance active est le sildénafil. Chaque ml de solution contient 0,8 mg de sildénafil (sous forme de citrate). Chaque flacon de 20 ml contient 10 mg de sildénafil (sous forme de citrate).
- Les autres composants sont glucose et eau pour injections.

Comment se présente Revatio et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte de Revatio solution pour injection contient un flacon de 20 ml en verre transparent, qui est fermé avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyl et une capsule en aluminium.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Pays-Bas.

Fabricant :

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, France.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Viatris

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatris CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Danmark

Viatris ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH

Tel: +49 (0)800 0700 800

Eesti

Viatris OÜ

Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Viatris Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatris Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

France

Viatris Santé

Tél: +33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatris Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Lietuva

Viatris UAB

Tel: +370 52051288

Luxembourg/Luxemburg

Viatris

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Limited

Tel: (+356) 21 220 174

Nederland

Mylan Healthcare BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatris AS

Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich

Viatris Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatris Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal

Viatris Healthcare, Lda.

Tel: +351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Viatris Pharma S.r.l.
Tel: +39 02 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu> Il existe aussi des liens à d'autres sites concernant les maladies rares et les médicaments orphelins.

Notice : information du patient

Revatio 10 mg/ml poudre pour suspension buvable sildénafil

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, qu'il soit mentionné ou non dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Revatio et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Revatio
3. Comment prendre Revatio
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Revatio
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Revatio et dans quel cas est-il utilisé

Revatio contient une substance active sildénafil qui appartient au groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 (PDE5).

Revatio abaisse la pression artérielle dans les poumons en élargissant les vaisseaux sanguins dans les poumons.

Revatio est utilisé dans le traitement des adultes, des enfants et des adolescents de 1 à 17 ans ayant une pression artérielle élevée dans les vaisseaux sanguins des poumons (hypertension artérielle pulmonaire).

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Revatio

Ne prenez jamais Revatio

- si vous êtes allergique au sildénafil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous prenez des médicaments contenant des dérivés nitrés ou des produits dits donneurs d'oxyde nitrique, comme le nitrite d'amyle ("poppers"). Les médicaments de ce type sont souvent utilisés pour le soulagement des douleurs thoraciques (ou « crise d'angine de poitrine »). Revatio peut entraîner une augmentation importante des effets de ces médicaments. Prévenez votre médecin si vous prenez l'un de ces médicaments. En cas de doute, demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.
- Si vous prenez du riociguat. Ce médicament est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (c'est-à-dire une pression sanguine élevée dans les artères pulmonaires) et l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTPC) (c'est-à-dire une pression sanguine élevée dans les artères pulmonaires due à la présence de caillots sanguins persistants). Il a été démontré que les inhibiteurs des PDE5, tel que Revatio, augmentent les effets

hypotenseurs de ce médicament. Si vous prenez du riociguat ou si vous avez un doute, parlez-en à votre médecin.

- si vous avez eu récemment un accident vasculaire cérébral, une crise cardiaque ou si vous avez une maladie grave du foie ou une pression artérielle très basse (<90/50 mmHg).
- si vous prenez un médicament pour traiter des infections fongiques tel que du kétoconazole ou de l'itraconazole ou un médicament contenant du ritonavir (contre le VIH).
- si vous avez déjà présenté une perte de la vision due à un problème d'afflux sanguin vers le nerf de l'œil appelé neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN).

Avertissements et Précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Revatio :

- si votre maladie est liée à une obstruction ou un rétrécissement au niveau des veines et non des artères du poumon (maladie veino-occlusive).
- si vous avez des problèmes cardiaques graves.
- si vous avez des anomalies des cavités cardiaques.
- si vous avez une pression élevée dans les artères pulmonaires.
- si vous avez une pression artérielle systémique basse au repos (hypotension).
- si vous êtes en état de déshydratation : ce qui peut arriver en cas de perte abondante de liquide corporel telle qu'une transpiration très importante ou si vous ne buvez pas suffisamment de liquides ou encore si vous êtes malade avec de la fièvre, des vomissements ou une diarrhée.
- si vous avez une rétinite pigmentaire (maladie héréditaire rare des yeux).
- si vous avez anomalie des globules rouges (drépanocytose), un cancer des cellules sanguines (une leucémie), un cancer de la moelle osseuse (myélome multiple), ou toute maladie ou déformation du pénis.
- si vous souffrez actuellement d'un ulcère à l'estomac ou de troubles de la coagulation (tels que l'hémophilie) ou de problèmes de saignements de nez.
- si vous prenez un traitement pour les troubles de l'érection.

Lorsque les inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5), incluant le sildénafil, ont été utilisés pour traiter la dysfonction érectile (troubles de l'érection), les effets indésirables oculaires suivants ont été rapportés avec une fréquence non déterminée : diminution ou perte de la vision, partielle, soudaine, temporaire ou permanente, d'un œil ou des deux yeux.

Si vous ressentez une diminution ou une perte soudaine de la vision, **arrêtez de prendre Revatio et contactez immédiatement votre médecin** (voir aussi la rubrique 4).

Des cas d'érection prolongée et parfois douloureuse ont été rapportés depuis la commercialisation chez les patients recevant du sildénafil. Si vous avez une érection qui dure de façon continue depuis plus de 4 heures, **arrêtez de prendre Revatio et contactez immédiatement votre médecin** (voir aussi la rubrique 4).

Précautions particulières pour les patients ayant des problèmes rénaux ou hépatiques

Vous devez informer votre médecin si vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques, dans ces situations une adaptation de la dose de traitement peut être nécessaire.

Enfants

Revatio ne doit pas être administré aux enfants de moins de 1 an.

Autres médicaments et Revatio

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

- médicaments contenant des nitrates, ou des donneurs d'oxyde nitrique, comme le nitrite d'amyle ("poppers"). Ces médicaments sont habituellement prescrits en traitement de « l'angine de poitrine » ou des « douleurs thoraciques » liés à un problème cardiaque (voir rubrique 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Revatio)
- riociguat
- autres traitements de l'hypertension pulmonaire (par ex. bosentan, iloprost)
- médicaments contenant du millepertuis (médicament à base de plantes), de la rifampicine (utilisée pour traiter des infections bactériennes), de la carbamazépine, de la phénytoïne et du phénobarbital (utilisé, entre autres, pour traiter l'épilepsie)
- médicaments inhibant la coagulation du sang (par exemple la warfarine), bien qu'il n'ait pas été rapporté à ce jour d'effets indésirables lors de leur prise concomitante avec Revatio
- médicaments contenant de l'érythromycine, de la clarithromycine, de la téthromycine (antibiotiques utilisés pour traiter certaines infections bactériennes), du saquinavir (utilisé dans le traitement du VIH) ou de la néfazodone (utilisée dans le traitement de la dépression mentale), il peut s'avérer nécessaire d'adapter la dose de votre traitement.
- médicament contenant un alpha-bloquant (par ex. doxazosine) pour le traitement d'une pression sanguine élevée (hypertension) ou de problèmes de prostate, l'association de ces deux médicaments peut causer une diminution de la pression sanguine et les symptômes qui s'y associent (par ex. étourdissement, sensation de tête vide).
- médicaments contenant du sacubitril/valsartan, utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque.

Revatio avec des aliments et boissons

Il est recommandé de ne pas boire de jus de pamplemousse si vous êtes traité avec Revatio

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Revatio ne doit pas être utilisé pendant une grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Revatio ne doit pas être donné à une femme en âge de procréer, sans utilisation d'une méthode contraceptive adaptée.

Revatio passe dans le lait maternel à de très faibles concentrations qui a priori ne devraient pas induire d'effets indésirables chez les nouveau-nés allaités.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Revatio peut provoquer des sensations vertigineuses et peut affecter la vision. Il est impératif que vous connaissiez la façon dont vous réagissez au médicament avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

Revatio contient du sorbitol

Revatio 10 mg/ml poudre pour suspension buvable contient 250 mg de sorbitol par ml de suspension buvable reconstituée.

Le sorbitol est une source de fructose. Si votre médecin vous a informé(e) que vous (ou votre enfant) présentiez une intolérance à certains sucres ou si vous avez été diagnostiquée(e) avec une intolérance héréditaire au fructose (IHF), un trouble génétique rare caractérisé par l'incapacité à décomposer le fructose, parlez-en à votre médecin avant que vous (ou votre enfant) ne preniez ou ne receviez ce médicament.

Revatio contient du benzoate de sodium

Revatio 10 mg/ml poudre pour suspension buvable contient 1 mg de benzoate de sodium par ml de suspension buvable reconstituée. Le benzoate de sodium peut accroître les taux d'une substance appelée bilirubine. Des taux élevés de bilirubine peuvent entraîner un ictere (jaunissement de la peau et des yeux) et peuvent également provoquer des lésions cérébrales (encéphalopathie) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines).

Revatio contient du sodium

Revatio 10 mg/ml poudre pour suspension buvable contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par ml de suspension buvable reconstituée, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Revatio

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Pour les adultes, la dose recommandée est de 20 mg trois fois par jour (avec un intervalle de 6 à 8 heures entre chaque prise), à prendre au moment ou en dehors des repas.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La dose recommandée chez les enfants et les adolescents de 1 à 17 ans, est : chez les enfants et les adolescents pesant 20 kg ou moins : 10 mg (1ml de suspension buvable) trois fois par jour chez les enfants et les adolescents pesant plus de 20 kg: 20 mg (2 ml de suspension buvable ou 1 comprimé) trois fois par jour. Le médicament peut être pris avec ou sans nourriture. Des doses supérieures ne doivent pas être utilisées chez les enfants

La suspension buvable doit être agitée vigoureusement pendant au minimum 10 secondes avant d'être utilisée.

Instructions pour reconstituer la suspension buvable

Il est recommandé que votre pharmacien reconstitue (prépare) la suspension buvable avant de vous la donner.

Lorsqu'elle est reconstituée, la suspension orale est sous forme d'un liquide.

Les instructions pour la reconstitution de la suspension à partir de la poudre figurent ci-dessous.

Note: quelle que soit la dose à administrer, un volume total de 90 ml (3 x 30 ml) d'eau doit être utilisé pour reconstituer le contenu du flacon.

1. Tapoter le flacon pour libérer la poudre.
2. Retirer le bouchon.
3. Mesurer 30 ml d'eau en remplissant le godet doseur (inclus dans la boîte) jusqu'au trait de graduation, puis verser l'eau dans le flacon. En utilisant le godet doseur, mesurer à nouveau 30 ml d'eau et l'ajouter au flacon (figure 1).

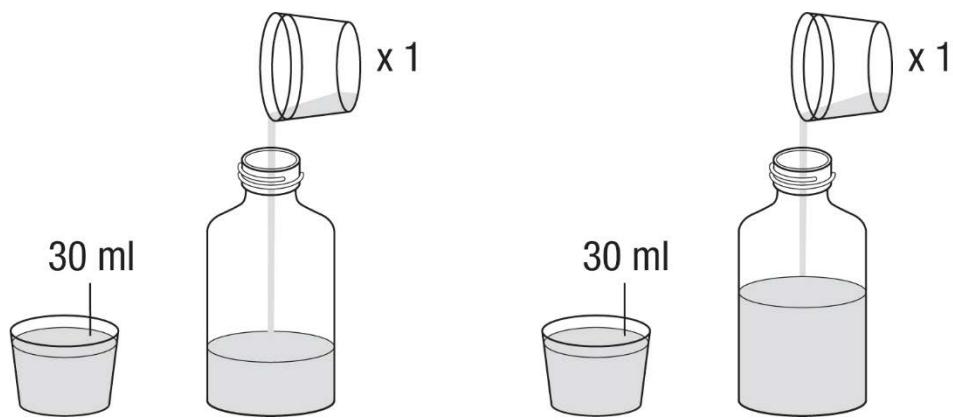


figure 1

- 4 Remettre le bouchon et secouer le flacon pendant un minimum de 30 secondes (figure 2).

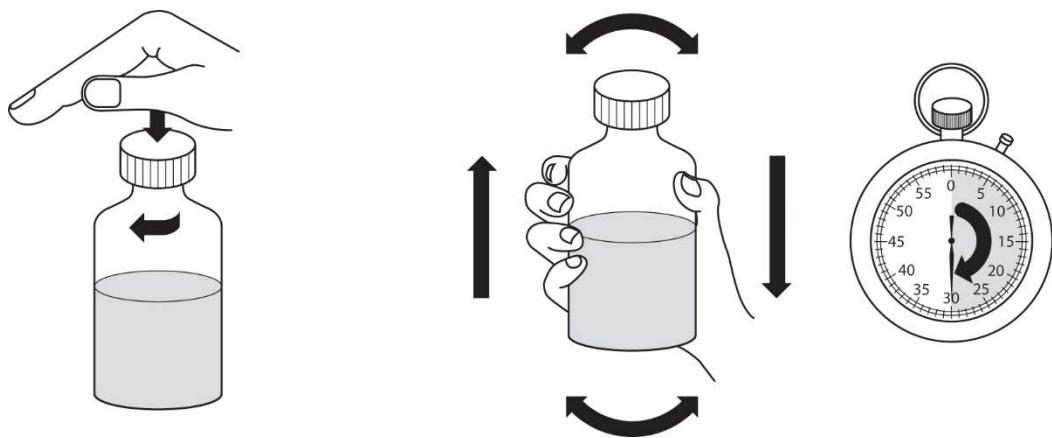


figure 2

- 5 Retirer le bouchon.

- 6 En utilisant le godet doseur, mesurer à nouveau 30 ml d'eau et l'ajouter au flacon. Vous devez toujours ajouter un total de 90 ml (3×30 ml) d'eau, quelle que soit la dose qui doit être administrée (figure 3).

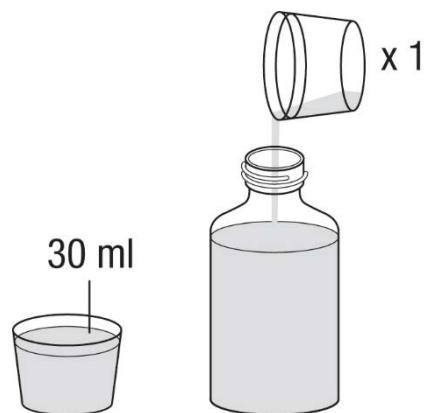
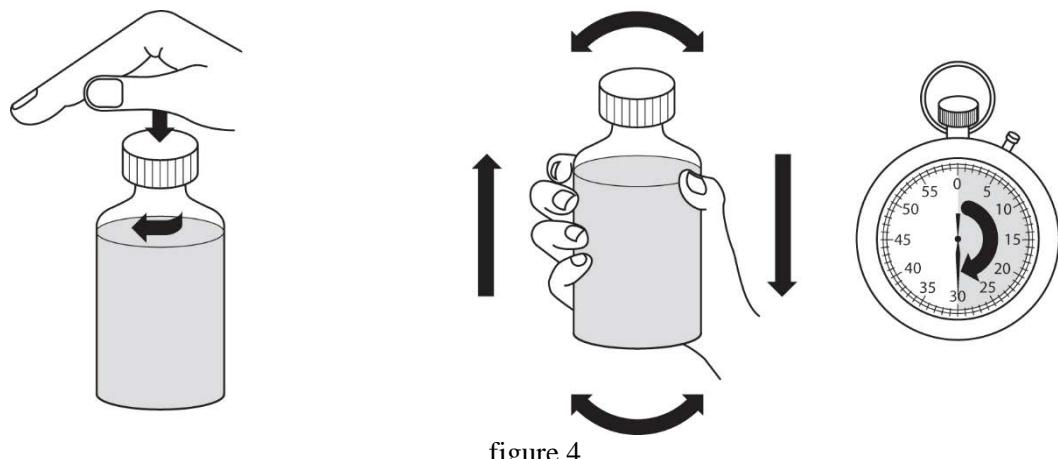


figure 3

- 7 Remettre le bouchon et secouer le flacon pendant un minimum de 30 secondes (figure 4).



- 8 Retirer le bouchon.

9 Introduire l'adaptateur de flacon dans le goulot du flacon (voir figure 5 ci-dessous).

L'adaptateur est fourni de telle sorte que vous puissiez, à partir du flacon, remplir la seringue graduée pour administration orale avec le médicament. Remettre le bouchon sur le flacon.

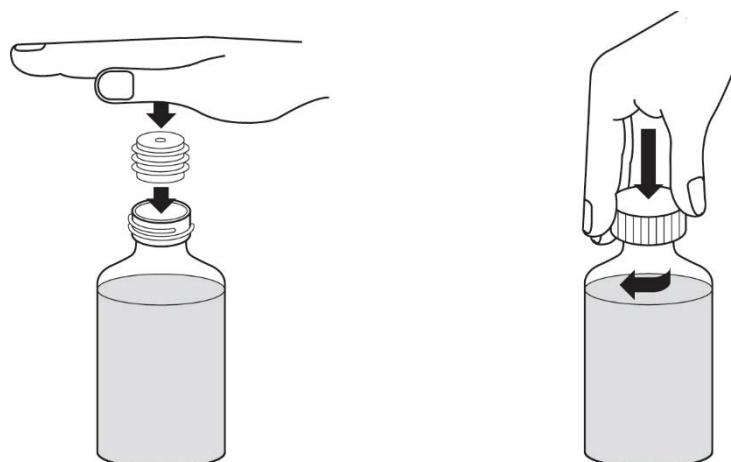


figure 5

- 10 Ecrire sur l'étiquette du flacon la date d'expiration de la suspension buvable reconstituée (la date d'expiration de la suspension buvable reconstituée est de 30 jours à partir de la date de reconstitution). Toute suspension orale non utilisée après cette date doit être éliminée ou rapportée à votre pharmacien.

Instructions d'utilisation

Votre pharmacien doit vous informer comment mesurer la dose de médicament en utilisant la seringue graduée destinée à l'administration orale fournie dans chaque conditionnement. Une fois reconstituée, la suspension orale doit être administrée en utilisant uniquement la seringue graduée destinée à l'administration orale fournie dans chaque conditionnement.

- 1 Secouer vigoureusement le flacon bouché de suspension buvable reconstituée pendant un minimum de 10 secondes avant utilisation. Retirer le bouchon (figure 6).

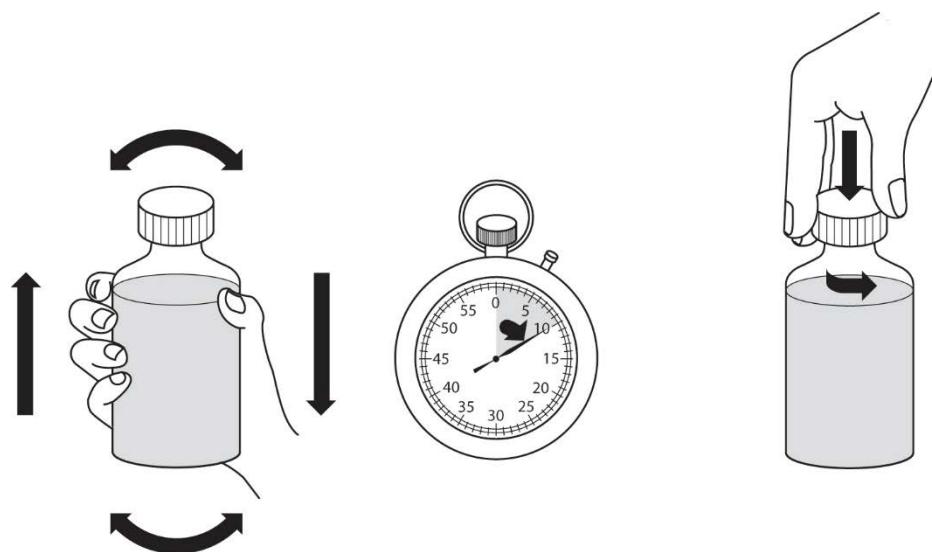


figure 6

- 2 Poser le flacon verticalement sur une surface plane, insérer l'extrémité de la seringue graduée pour administration orale dans l'adaptateur (figure 7).

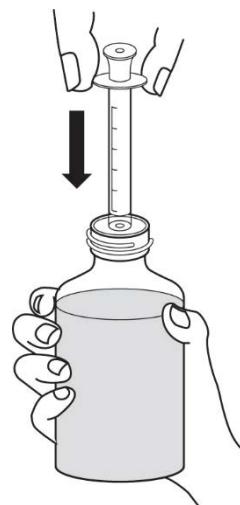


figure 7

- 3 Retourner le flacon vers le bas en maintenant la seringue graduée destinée à l'administration par voie orale en place. Tirer lentement le piston de la seringue graduée jusqu'au trait de graduation qui indique la dose à administrer (1 ml de suspension reconstituée correspond à une dose de 10 mg, 2 ml de suspension reconstituée correspond à une dose de 20 mg). Pour mesurer correctement la dose, le bord supérieur du piston doit être aligné sur le trait de graduation correspondant à la dose prescrite sur la seringue (figure 8).

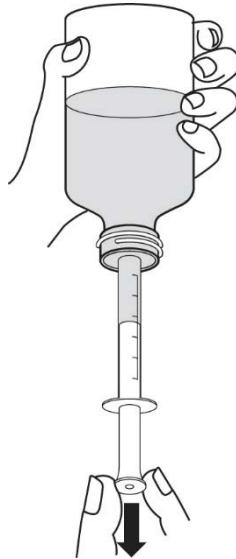


figure 8

- 4 Si de grosses bulles apparaissent, pousser lentement le piston dans la seringue afin de renvoyer le médicament dans le flacon. Puis renouveler l'étape 3 (voir ci-dessus).
- 5 Retourner le flacon verticalement en maintenant la seringue graduée toujours en place. Retirer la seringue du flacon.
- 6 Placer l'extrémité de la seringue dans la bouche. Orienter son extrémité vers l'intérieur de la joue. Pousser LENTEMENT le piston Ne pas exercer une pression trop rapide qui délivrerait la solution trop rapidement. Lors d'une administration chez un enfant, celui-ci doit être en position assise, ou maintenu bien droit avant de lui administrer le médicament (figure 9).

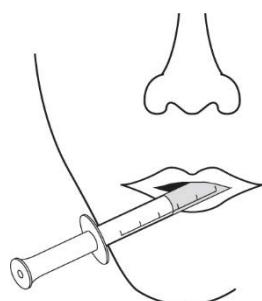


figure 9

- 7 Remettre le bouchon sur le flacon, en laissant l'adaptateur du flacon en place. Laver la seringue ayant servi à l'administration par voie orale comme indiqué ci dessous.

Nettoyage et conservation de la seringue :

1. La seringue doit être rincée après chaque administration. Retirer le piston de la seringue et laver chaque partie dans l'eau.
2. Sécher les deux parties. Remettre le piston dans la seringue. Conserver la dans un endroit sûr et propre avec le médicament.

Si vous avez pris plus de Revatio que vous n'auriez dû

Ne prenez pas plus de médicament que ce que votre médecin vous a prescrit.

Si vous prenez plus de médicament que ce qui vous a été prescrit, contactez votre médecin immédiatement. Prendre plus de Revatio que vous ne devez augmenter le risque d'effets indésirables connus.

Si vous oubliez de prendre Revatio

Si vous oubliez de prendre Revatio, prenez-le dès que vous le remarquez, puis continuez à prendre votre médicament aux horaires habituels. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Revatio

L'arrêt brutal de votre traitement par Revatio peut entraîner une aggravation de vos symptômes. N'arrêtez la prise de Revatio que si votre médecin vous l'indique. Votre médecin peut vous dire de réduire la dose durant quelques jours avant d'arrêter complètement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez l'un des effets indésirables ci-dessous listés, arrêtez de prendre Revatio et contactez immédiatement un médecin (voir également rubrique 2) :

- si vous ressentez une baisse soudaine de la vision ou une perte de la vision (fréquence non déterminée)
- si vous avez une érection qui se prolonge sans interruption pendant plus de 4 heures. Des érections prolongées et parfois douloureuses ont été rapportées chez des hommes après la prise de sildénafil (fréquence non déterminée).

Adultes

Les effets indésirables rapportés très fréquemment (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10) étaient les maux de tête, les rougeurs de la face, l'indigestion, la diarrhée et les douleurs des bras et des jambes.

Les effets indésirables rapportés fréquemment (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) ont inclus : infection sous la peau, symptômes de type grippal, inflammation des sinus, réduction du nombre des globules rouges sanguins (anémie), rétention hydrique, troubles du sommeil, anxiété, migraine, tremblements, sensations de « fourmillements », sensation de brûlure, sensibilité réduite du toucher, saignement au fond de l'œil, effets sur la vision, vision trouble et sensibilité à la lumière, effets sur la vision des couleurs, irritation de l'œil, yeux injectés de sang/yeux rouges, vertiges, bronchite, saignements de nez, écoulement nasal, toux, nez bouché, inflammation de l'estomac, gastro-entérite, brûlures d'estomac, hémorroïdes, ballonnement abdominal, sécheresse buccale, chute de cheveux, rougeur de la peau, sueurs nocturnes, douleurs musculaires, douleurs dorsales et augmentation de la température corporelle.

Les effets indésirables rapportés peu fréquemment (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) ont inclus : baisse de l'acuité visuelle, vision double, sensations de gêne dans l'œil, saignement du pénis, présence de sang dans le sperme et/ou les urines, et développement des seins chez l'homme.

Des éruptions cutanées, des cas de diminution ou de perte brutale de l'audition et une diminution de pression artérielle ont également été rapportés avec une fréquence non déterminée (la fréquence de survenue ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Enfants et adolescents

Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés fréquemment (pouvant survenir chez jusqu'à 1 personne sur 10) : pneumonie, insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque droite, état de choc d'origine cardiaque, pression élevée dans les artères des poumons, douleur dans la poitrine, évanouissement, infection respiratoire, bronchite, gastroentérites virales, infection urinaire et caries dentaires.

Les effets indésirables graves suivants ont été considérés comme liés au traitement et rapportés peu fréquemment (pouvant survenir chez jusqu'à 1 personne sur 100) : réactions allergiques (telles que éruption cutanée, gonflement du visage, des lèvres et de la langue, respiration sifflante, difficultés à respirer ou avaler), convulsions, battements irréguliers du cœur, diminution de l'audition, souffle court, inflammation au niveau des voies digestives, respiration sifflante.

Les effets indésirables rapportés très fréquemment (pouvant survenir chez plus d'1 personne sur 10) étaient : maux de tête, vomissements, infection de la gorge, fièvre, diarrhée, grippe et saignements de nez.

Les effets indésirables rapportés fréquemment (pouvant survenir chez jusqu'à 1 personne sur 10) étaient : nausées, augmentation des érections, pneumonie et écoulement nasal.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Revatio

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon après 'EXP'. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois mentionné.

Poudre

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Suspension reconstituée

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C ou au réfrigérateur à une température entre 2°C et 8 °C.

Ne pas congeler.

La suspension non utilisée 30 jours après sa reconstitution doit être jetée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Revatio

La substance active est le sildénafil (sous forme de citrate de sildénafil).

Après reconstitution, chaque ml de suspension buvable contient 10 mg de sildénafil (sous forme de citrate). Un flacon de suspension reconstituée (112 ml) contient 1,12 g de sildénafil (sous forme de citrate).

Les autres composants sont : Poudre pour suspension orale : sorbitol (E420) (voir rubrique 2 « Revatio contient du sorbitol »), acide citrique anhydre, sucralose, citrate de sodium (E331) (voir rubrique 2 « Revatio contient du sodium »), gomme xanthane, dioxyde de titane (E171), benzoate de sodium (E211) (voir rubrique 2 « Revatio contient du benzoate de sodium » et « Revatio contient du sodium »), silice colloïdale anhydre ; Arome raisin : maltodextrine, concentré de jus de raisins, gomme acacia, concentré de jus d'ananas, acide citrique anhydre, arôme naturel.

Comment se présente Revatio et contenu de l'emballage extérieur

Revatio est disponible sous forme de poudre pour suspension buvable blanche à blanc cassé fournissant une suspension buvable blanche (arôme raisin) quand reconstituée avec de l'eau.

Un flacon de verre brun de 125 ml (avec bouchon à vis en polypropylène) contient 32,27 g de poudre pour suspension buvable.

Après reconstitution, un flacon contient 112 ml de suspension buvable, dont 90 ml sont destinés à la dispensation de la dose par voie orale.

Présentation : 1 flacon

Chaque conditionnement contient aussi un godet doseur en polypropylène (gradué pour indiquer 30 ml), une seringue graduée pour administration orale en polypropylène (de 3 ml) avec un piston en PEHD et un adaptateur à pression pour flacon en PEBD.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

Upjohn EESV, Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle aan den IJssel, Pays-Bas.

Fabricant :

Fareva Amboise, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, France.

ou

Mylan Hungary Kft., Mylan utca 1, Komárom 2900, Hongrie.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Viatris

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB

Tel: +370 52051288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris

Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika
Viatris CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark
Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 (0)800 0700 800

Eesti
Viatris OÜ
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatris Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 900 102 712

France
Viatris Santé
Tél: +33 (0)4 37 25 75 00

Hrvatska
Viatris Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia
Viatris Pharma S.r.l.
Tel: +39 02 612 46921

Κύπρος
CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Magyarország
Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Limited
Tel: (+356) 21 220 174

Nederland
Mylan Healthcare BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge
Viatris AS
Tlf: +47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

Polska
Viatris Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal
Viatris Healthcare, Lda.
Tel: +351 21 412 72 00

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 80

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens à d'autres sites concernant les maladies rares et les médicaments orphelins.