

DÉNOMINATION : REVATIO® 20 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de sildénafil (sous forme de citrate). Les comprimés de Revatio contiennent également du lactose. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé. Comprimés pelliculés biconvexes, ronds et blancs, avec l'inscription « PFIZER » sur une face et « RVT 20 » sur l'autre. **DONNÉES CLINIQUES :**

- **Indications thérapeutiques :** Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients en classe fonctionnelle 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.
- **Posologie et mode d'administration :** Revatio est destiné à la voie orale. 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.

Utilisation chez l'adulte (≥ 18 ans) : La dose recommandée est de 20 mg trois fois par jour. Les comprimés doivent être pris approximativement toutes les 6 à 8 heures avec ou sans nourriture.

Utilisation chez les 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.

Utilisation chez les 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.

Utilisation chez les 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), (cf. Contre-indications).

Utilisation chez les enfants et les adolescents (<18 ans) : La sécurité et l'efficacité chez les enfants et les adolescents n'ont pas été étudiées dans des essais cliniques contrôlés à grande échelle. Par conséquent, l'utilisation du sildénafil chez ces patients n'est pas recommandée.

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.

Utilisation chez les patients prenant d'autres médicaments : L'efficacité et la sécurité du sildénafil en administration concomitante avec d'autres traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire (par ex. bosentan, époprosténol, iloprost) n'ont pas été étudiées dans des essais cliniques contrôlés. Par conséquent, la prudence est recommandée en cas d'administration concomitante. La sécurité et l'efficacité de Revatio en administration concomitante avec d'autres inhibiteurs de la PDE5 n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire.

- **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. En accord avec la connaissance de son mode d'action au niveau de la voie monoxyde d'azote / guanosine monophosphate cyclique (GMPc) (cf. Propriétés pharmacodynamiques), il a été mis en évidence une potentialisation des effets hypotenseurs des dérivés nitrés par le sildénafil ; son administration concomitante avec des donneurs de monoxyde d'azote (comme le nitrite d'amyle) ou avec des dérivés nitrés sous quelque forme que ce soit est donc contre-indiquée. Association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple : kétoconazole, itraconazole, ritonavir) (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). Revatio est contre-indiqué chez les 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 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). 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.
- **Mises en garde spéciales et précautions particulières 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 (cf. Posologie et mode d'administration). Le rapport bénéfice/risque du sildénafil n'a pas été établi chez les patients en classe I de la classification fonctionnelle de l'hypertension artérielle pulmonaire. Aucune étude n'a été menée sur les formes apparentées d'hypertension artérielle pulmonaire autres que celles liées à une maladie du tissu conjonctif et à une chirurgie cardiaque réparatrice. La tolérance du sildénafil n'a pas été étudiée chez les patients présentant des troubles héréditaires dégénératifs connus de la rétine comme la rétinite pigmentaire (une minorité de ces patients présentent des troubles génétiques des phosphodiésterases rétiniques) et par conséquent, l'utilisation du sildénafil n'est pas recommandée. D'une façon générale, tout ajustement de la posologie ne doit être réalisé qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque. Un ajustement à la baisse de la posologie à

20 mg deux fois par jour doit être envisagé lorsque le sildénafil est administré de façon concomitante à des patients recevant de faibles inhibiteurs du CYP3A4 tels que l'érythromycine ou le saquinavir. Un ajustement à la baisse de la posologie à 20 mg une fois par jour est recommandé dans le cas d'une administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 tels que la clarithromycine, la télichromycine et la néfazodone. L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex. kétoconazole, itraconazole, ritonavir) avec du sildénafil pour le traitement d'une hypertension artérielle pulmonaire est contre-indiquée (cf. Contre-indications). Des ajustements de la posologie du sildénafil peuvent être nécessaires lors de l'administration concomitante avec des inducteurs du CYP3A4 (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). 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 (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Le sildénafil potentialise les effets hypotenseurs des dérivés nitrés, par conséquent l'utilisation concomitante de Revatio avec les dérivés nitrés est contre-indiquée (cf. Contre-indications). 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. 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). Des anomalies visuelles et des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique ont été rapportés suite à la prise de sildénafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5. Le patient doit être averti qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, il doit arrêter la prise de Revatio et consulter immédiatement un médecin (voir Contre-indications). 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 (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). 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. 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-duodéal évolutif. Le sildénafil ne doit donc être administré chez ces patients qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice-risque. 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 antivitaminé K (AVK), notamment chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire secondaire à une maladie du tissu conjonctif. 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. Le pelliculage du comprimé contient du lactose monohydraté. Les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament. •

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction : *Effets d'autres médicaments sur le sildénafil :* Etudes 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. Etudes in vivo : 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 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%. La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de ces traitements. 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 (cf. Contre-indications). 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. 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 spécifique du CYP3A4), à l'état d'équilibre (500 mg deux fois par jour pendant 5 jours) a été observée. 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. 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. Des effets similaires à celui exercés par le ritonavir sont attendus avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole et l'itraconazole (cf. Contre-indications). Avec les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par ex. la clarithromycine, la téliéthromycine et la néfazodone) un effet intermédiaire entre celui du ritonavir et celui des inhibiteurs faibles du CYP3A4 (par ex. saquinavir/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 modérés du CYP3A4 (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). 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'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'éthinylestradiol et 150 µg de lévonorgestrel). Le nicorandil est un hybride d'activateur des canaux potassiques et de dérivé nitré. En raison de la composante dérivé nitré, il peut entraîner une interaction importante avec le sildénafil. **Effets du sildénafil sur d'autres médicaments : Etudes *in vitro* :** Le sildénafil est un faible inhibiteur des isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$) du cytochrome P 450. Aucune donnée d'interaction entre le sildénafil et des inhibiteurs non spécifiques des phosphodiésterases tels que la théophylline ou le dipyridamole n'est disponible. **Etudes *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). La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de ces traitements. Dans une étude d'interaction spécifique où le sildénafil (100 mg) a été administré avec l'amlodipine chez des sujets hypertendus, il a été observé une diminution supplémentaire de la pression artérielle systolique en position couchée de 8 mmHg. La diminution supplémentaire de la pression artérielle diastolique correspondante en position couchée était de 7 mmHg. Ces diminutions supplémentaires de la pression artérielle systémique étaient similaires à celles observées lors de l'administration du sildénafil seul à des volontaires sains. Au cours de trois études spécifiques portant sur les interactions médicamenteuses, l'alpha-bloquant doxazosine (4 mg et 8 mg) et le sildénafil (25 mg, 50 mg ou 100 mg) ont été administrés simultanément à des patients présentant une hypertrophie bénigne de la prostate stabilisés par un traitement par la doxazosine. Dans ces études, il a été observé des réductions supplémentaires moyennes de la pression artérielle systolique et diastolique en décubitus de 7/7 mmHg, 9/5 mmHg et 8/4 mmHg, respectivement, et des réductions supplémentaires moyennes de la pression artérielle en position debout de 6/6 mmHg, 11/4 mmHg et 4/5 mmHg, respectivement. Lorsque le sildénafil et la doxazosine ont été administrés simultanément chez des patients stabilisés avec le traitement par la doxazosine, une hypotension orthostatique symptomatique a été observée dans de rares cas. Parmi ces cas étaient décrits des sensations vertigineuses et de sensations d'ébriété, mais aucune syncope. L'administration concomitante de sildénafil à des patients recevant un traitement par alpha-bloquant peut entraîner une hypotension symptomatique chez les personnes prédisposées (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). 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) (cf. Propriétés pharmacodynamiques), 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 (cf. Contre-indications). Il n'a pas été mis en évidence d'effet cliniquement significatif du sildénafil sur les concentrations plasmatiques des contraceptifs oraux (30 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de lévonorgestrel) • **Grossesse et allaitement** : **Grossesse** : Il n'existe pas de données sur l'utilisation du sildénafil chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ne montrent pas d'effet nocif direct ou indirect sur la gestation et le développement embryo-fœtal. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur le développement post-natal (cf. Données de sécurité précliniques). En raison d'un manque de données, Revatio ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte sauf en cas d'extrême nécessité. **Allaitement** : Le passage dans le lait maternel n'est pas connu. Revatio ne doit pas être administré à la femme qui allaite. • **Effets 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 prendre connaissance de leur réaction individuelle à Revatio avant de conduire un véhicule ou de manipuler des machines. Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. • **Effets indésirables** : Au cours de l'étude pivot contrôlée versus placebo portant sur Revatio dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, un total de 207 patients a été traité avec Revatio à des doses quotidiennes comprises entre 20 mg et 80 mg trois fois par jour, et 70 patients ont été traités par placebo. La durée du traitement était de 12 semaines. Les 259 sujets ayant terminé l'étude pivot ont été inclus dans une étude de suivi à long terme. Des doses atteignant jusqu'à 80 mg trois fois par jour (soit 4 fois la dose recommandée de 20 mg trois fois par jour) ont été étudiées (N = 149 patients traités pendant au moins 1 an, 101 à 80 mg trois fois par jour). Les effets indésirables étaient généralement de sévérité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés (fréquence supérieure ou égale à 10%) survenant sous Revatio par rapport au placebo ont été les céphalées, les rougeurs de la face, la dyspepsie, les douleurs dorsales, les diarrhées et les douleurs des membres. Les effets indésirables survenus chez 3% et plus des patients traités par Revatio et plus fréquemment observés (différence de 1% et plus) sous Revatio au cours de l'essai pivot contrôlé versus placebo dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire à des doses de 20, 40 ou 80 mg trois fois par jour sont répertoriés dans le Tableau 1 : *Tableau 1 : Effets indésirables survenant chez 3% des patients et plus, et plus fréquemment observés chez des patients sous Revatio (20, 40 ou 80 mg trois fois par jour), au cours de l'essai pivot contrôlé versus placebo dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire*

Classes de systèmes d'organes MedDRA / Effets indésirables	Placebo N=70 %	REVATIO (tous) N= 207 %
---	-------------------------------	--

Affections du système nerveux		
Céphalées	39	46
Affections vasculaires		
Rougeurs de la face	4	12
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Douleur des membres	6	10
Myalgie	4	9
Affections gastro-intestinales		
Dyspepsie	7	11
Diarrhée	6	10
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	6	7
Epistaxis	1	7
Affections psychiatriques		
Insomnie	1	6
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fièvre	3	6
Infections et Infestations		
Grippe	3	5
Affections oculaires		
Troubles de la vision	0	4

La fréquence globale d'interruption du traitement chez les patients traités par le sildénafil à la dose quotidienne recommandée de 20 mg trois fois par jour (2,9 %) a été faible et identique à celle du placebo (2,9 %). Les effets indésirables qui ont eu lieu à une fréquence $\geq 1\%$ et $< 3\%$ et plus fréquemment avec Revatio qu'avec le placebo ont été les suivantes : **Affections hématologiques et lymphatiques** : Anémie. **Affections de l'oreille et du labyrinthe** : Vertiges. **Affections oculaires** : Sensations de gêne oculaire, chromatopsie, cyanopsie, diplopie, irritation oculaire, photophobie, hémorragie rétinienne, réduction de l'acuité visuelle. **Affections gastro-intestinales** : Ballonnement abdominal, gastrite, gastro-entérite, reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes. **Infections et infestations** : Sinusite, cellulite. **Investigations** : Prise de poids. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Rétention hydrique. **Affections du système nerveux** : Paresthésie, tremblement, sensations de brûlure, migraine, hypoesthésie. **Affections Psychiatriques** : Anxiété. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Bronchite, rhinite. **Affections des organes de reproduction** : Gynécomastie. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Alopécie, érythème. Après la mise sur le marché, les effets/réactions indésirables qui ont été rapportés, avec une fréquence restant inconnue, chez les patients prenant du sildénafil dans le traitement de la dysfonction érectile chez l'homme incluent : Affections oculaires : Neuropathie optique ischémique antérieure non-artéritique (NOIAN), occlusion vasculaire rétinienne, altération du champ visuel. • **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, 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. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : • **Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans les troubles de l'érection. Code ATC : G04B E03. Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée à ce médicament. Cela signifie qu'à cause de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes de cette spécialité pharmaceutique. L'Agence européenne du médicament (EMEA) réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être fournie, et si nécessaire ce RCP sera mis à jour. Le sildénafil est un inhibiteur puissant et sélectif de la phosphodiesterase de type 5 (PDE-5) spécifique de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc), l'enzyme qui est responsable de la dégradation de la GMPc. Outre la présence de cette enzyme dans les corps caverneux du pénis, la PDE-5 est également présente dans le système vasculaire pulmonaire. Par conséquent, le sildénafil accroît la GMPc présente au sein des cellules musculaires lisses des vaisseaux pulmonaires, ce qui se traduit par une relaxation du muscle lisse. Chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, cet effet peut conduire à une vasodilatation du lit vasculaire pulmonaire et, dans une moindre mesure, à une vasodilatation de la circulation générale. Des études *in vitro* ont montré que le sildénafil était sélectif pour la PDE5. Son effet est plus puissant sur la PDE5 que sur les autres

phosphodiesterases connues. Il y a une sélectivité 10 fois plus importante par rapport à la PDE6, impliquée dans le processus de phototransduction de la rétine. La sélectivité est de 80 fois par rapport à la PDE1 et de plus de 700 fois par rapport aux PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 et 11. En particulier, le sildénafil est plus de 4.000 fois plus sélectif pour la PDE5 que pour la PDE3, l'isoforme de la phosphodiesterase spécifique de l'AMPc impliquée dans le contrôle de la contractilité cardiaque. Le sildénafil entraîne des diminutions faibles et transitoires de la pression artérielle, dans la plupart des cas, sans retentissement clinique. Après une administration chronique de doses de 80 mg trois fois par jour à des patients présentant une hypertension artérielle systémique, le changement moyen par rapport à l'état initial de la pression artérielle systolique et diastolique a été une diminution de 9,4 mmHg et de 9,1 mmHg respectivement. Après une administration chronique de doses de 80 mg trois fois par jour à des patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, des effets moindres en terme de diminution de la pression artérielle systémique ont été observés (une diminution de 2 mmHg à la fois de la pression systolique et diastolique). A la dose recommandée de 20 mg trois fois par jour, aucune diminution des pressions artérielles systolique et diastolique n'a été constatée. Il n'a pas été mis en évidence d'effet cliniquement significatif à la lecture des ECG chez des volontaires sains ayant reçu des doses orales uniques de sildénafil allant jusqu'à 100 mg. Il n'a pas été mis en évidence d'effet cliniquement significatif à la lecture des ECG après une administration chronique de doses de 80 mg trois fois par jour à des patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire. Dans une étude portant sur les effets hémodynamiques d'une dose orale unique de 100 mg de sildénafil chez 14 patients présentant une coronaropathie sévère (sténose > 70% d'au moins une coronaire), la pression artérielle systolique et diastolique moyenne au repos a diminué respectivement de 7% et 6% par rapport à l'état initial. La pression systolique pulmonaire moyenne a diminué de 9%. Aucun effet du sildénafil sur le débit cardiaque ni aucune diminution de débit sanguin dans des artères coronaires sténosées n'ont été mis en évidence. Des différences légères et passagères dans la différenciation des couleurs (bleu et vert) ont été détectées chez certains sujets en utilisant le test Farnsworth-Munsell 100 évaluant la distinction des nuances une heure après l'administration d'une dose de 100 mg ; deux heures après l'administration, plus aucun effet n'était remarqué. Le mécanisme avancé de cette modification dans la distinction des couleurs est lié à l'inhibition de la PDE6, laquelle est impliquée dans la cascade de phototransduction de la rétine. Le sildénafil est sans effet sur l'acuité visuelle ou la sensibilité aux contrastes. Dans une étude contrôlée versus placebo chez un petit nombre de patients présentant une forme documentée de dégénérescence maculaire précoce (n=9), le sildénafil (dose unique, 100 mg) n'a montré aucune modification significative lors des tests visuels (acuité visuelle, grille d'Amsler, distinction des couleurs par simulation des feux de circulation, périmètre de Humphrey et photostress).

Efficacité 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 principal d'efficacité était l'évolution, entre l'état initial et la semaine 12, 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 par rapport aux groupes recevant un placebo. Les augmentations de la distance de marche parcourue, corrigées par rapport au placebo, ont été de 45 mètres (p < 0,0001), 46 mètres (p < 0,0001) et 50 mètres (p < 0,0001) pour les groupes de 20 mg, 40 mg et 80 mg de sildénafil respectivement. Aucune différence significative n'a été observée en termes d'effet entre les doses de sildénafil. L'amélioration de la distance de marche a été manifeste 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 la distance de marche à l'état initial, 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 par rapport aux patients sous placebo. Les effets du traitement corrigés par rapport au placebo ont été de – 2,7 mmHg ($p=0,04$) pour 20 mg de sildénafil trois fois par jour. Aucune différence d'efficacité n'a été démontrée entre le sildénafil 20 mg et les doses plus importantes étudiées. Le changement moyen par rapport à l'état initial de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP) était de -122 dyne.sec/cm⁵ pour le sildénafil à 20 mg trois fois par jour. Le pourcentage de diminution de la RVP à la semaine 12 pour 20 mg de sildénafil (11,2 %) a été proportionnellement plus important que celui de la résistance vasculaire systémique (RVS) (7,2%). L'effet du sildénafil sur la mortalité n'est pas connu. • **Propriétés pharmacocinétiques** : *Absorption* : Le sildénafil est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues en 30 à 120 minutes (médiane : 60 minutes) après administration orale chez un sujet à jeun. La biodisponibilité orale absolue est de 41% en moyenne (intervalle : 25 à 63%). Après une administration orale trois fois par jour de sildénafil, l'ASC et la C_{max} augmentent proportionnellement à la dose pour les doses se situant entre 20 et 40 mg. Après des doses orales de 80 mg trois fois par jour, une augmentation supérieure à une augmentation proportionnelle à la dose des concentrations plasmatiques de sildénafil a été observée. Chez des patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, la biodisponibilité orale du sildénafil après une dose de 80 mg trois fois par jour était en moyenne 43% (IC de 90% : 27%-60%) supérieure comparativement aux doses plus faibles. Lorsque le sildénafil est pris avec de la nourriture, la vitesse d'absorption est diminuée avec un allongement moyen du T_{max} de 60 minutes et une diminution moyenne de la C_{max} de 29%, cependant, l'étendue de l'absorption n'a pas été significativement affectée (ASC diminuée de 11%). *Distribution* : Le volume de distribution moyen (V_d) 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. *Métabolisme* : Le sildénafil est principalement éliminé par les isoenzymes microsomaux hépatiques CYP3A4 (voie principale) et CYP2C9 (voie secondaire). Le principal métabolite circulant est produit par N-déméthylation du sildénafil. Le profil de sélectivité de ce métabolite envers les phosphodiésterases est similaire à celui du sildénafil ; *in vitro*, sa puissance d'inhibition vis à vis de la PDE5 est environ la moitié de celle de la molécule mère. Ce métabolite N-déméthylé est ensuite lui-même métabolisé avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 4 heures. Chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, les concentrations plasmatiques du métabolite N-déméthylé représentent approximativement 72 % de celles du sildénafil après une administration de doses de 20 mg trois fois par jour (traduisant une contribution de 36 % aux effets pharmacologiques du sildénafil). L'effet ultérieur sur l'efficacité n'est pas connu. *Élimination* : Le coefficient d'épuration total du sildénafil est de 41 l/h avec une demi-vie d'élimination terminale qui en résulte de 3 à 5 heures. Après administration orale ou intraveineuse, le sildénafil est éliminé sous forme de métabolites, principalement dans les fèces (environ 80% de la dose orale administrée) et, dans une moindre mesure, dans les urines (environ 13% de la dose orale administrée). *Pharmacocinétique dans des groupes de patients particuliers* : *Sujets âgés* : Chez des volontaires sains âgés (65 ans ou plus), la clairance du sildénafil était diminuée entraînant des concentrations plasmatiques de sildénafil et de son métabolite N-déméthylé supérieures d'environ 90% à celles observées chez des volontaires sains plus jeunes (âgés de 18 à 45 ans). En raison de différences liées à l'âge en matière de liaison aux protéines plasmatiques, l'augmentation correspondante des concentrations plasmatiques libres de sildénafil était d'environ 40%. *Insuffisants rénaux* : Chez des volontaires présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine = 30 à 80 ml/min), le profil pharmacocinétique du sildénafil n'était pas modifié après une administration unique de 50 mg par voie orale. Chez des volontaires présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), la clairance du sildénafil était diminuée, ce qui entraînait des augmentations moyennes de l'ASC et de la C_{max} de 100% et 88% respectivement par rapport aux volontaires de même âge sans insuffisance rénale. De plus, l'ASC et la C_{max} du métabolite N-déméthylé étaient significativement augmentées, respectivement de 200% et 79% chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère par rapport aux sujets avec une fonction rénale normale. *Insuffisants hépatiques* : Chez des volontaires présentant une cirrhose hépatique légère à modérée (Classes Child-Pugh A et B), la clairance du sildénafil était diminuée, entraînant une augmentation de l'ASC (85%) et de la C_{max} (47%) par rapport aux volontaires de même âge sans insuffisance hépatique. De plus, les valeurs de l'ASC et de la C_{max} du métabolite N-déméthylé étaient significativement augmentées de 154% et 87% respectivement chez les sujets cirrhotiques par rapport aux sujets avec une fonction hépatique normale. Les caractéristiques pharmacocinétiques du sildénafil n'ont pas été étudiées chez les insuffisants hépatiques sévères. *Pharmacocinétique de population* : Chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire, les concentrations moyennes à l'état d'équilibre étaient de 20 à 50 % plus élevées que celles des volontaires sains

sur l'échelle de doses étudiée de 20 à 80 mg trois fois par jour. Un doublement de la C_{\min} a été observé par rapport aux volontaires sains. Ces deux observations suggèrent une clairance inférieure et/ou une biodisponibilité orale supérieure du sildénafil chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire par rapport aux volontaires sains. • **Données de sécurité précliniques** : Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse, fertilité et développement embryofœtal n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Chez des nouveau-nés de rats traités avant et après la naissance par 60mg/kg de sildénafil, une diminution de la taille de la portée, du poids du nouveau-né au jour 1 et de la survie à 4 jours a été constatée à des expositions de l'ordre de 50 fois l'exposition attendue chez l'homme pour une dose de 20 mg trois fois par jour. Ces effets 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. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES : Liste des excipients** : Comprimé nu : cellulose microcristalline, hydrogénophosphate de calcium (anhydre), croscarmellose sodique, stéarate de magnésium. Pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté, triacétate de glycérol. **Durée de conservation** : 5 ans. **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. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : 90 comprimés sous plaquettes thermoformées en PVC/Aluminium (15 comprimés par plaquettes) dans une boîte. **NUMERO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS** : EU/1/05/318/001. **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : REVATIO 20 mg, comprimés pelliculés, boîte de 90 comprimés : n° 370 240-6. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DELIVRANCE** : **Liste I**. Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en pneumologie, en cardiologie ou en médecine interne. Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100%. Agréé aux collectivités. **EXPLOITANT** : PFIZER – 23-25 avenue du Dr Lannelongue – 75014 Paris – Tél (information médicale) : 01 58 07 34 40. ® : marque déposée. **Date de révision d'AMM** : 16/06/2005. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.eu.int/>. Version n° 003-06/06.