

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-TADALAFIL

Comprimés de tadalafil USP

Comprimés à 2,5 mg ou à 5 mg (pour administration unique quotidienne)
Comprimés à 10 mg ou à 20 mg (pour administration « *au besoin* »)

Inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 spécifique de la GMPc

TRAITEMENT DE LA DYSFONCTION ÉRECTILE (DÉ)

TRAITEMENT DE L'HYPERPLASIE BÉNIGNE DE LA
PROSTATE (HBP)

TRAITEMENT DE LA DYSFONCTION ÉRECTILE ET DE
L'HYPERPLASIE BÉNIGNE DE LA PROSTATE (DÉ/HBP)

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de rédaction :
1^{er} février 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 202075

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	16
SURDOSAGE	18
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	25
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
ESSAIS CLINIQUES.....	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	43
TOXICOLOGIE	43
TOXICITÉ À LONG TERME	45
CARCINOGENICITÉ.....	47
RÉFÉRENCES	49
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	54

PrTEVA-TADALAFIL
Comprimés de tadalafil USP
2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé / 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg	Croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer, polyéthylèneglycol, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TEVA-TADALAFIL (tadalafil) est indiqué pour le traitement de la dysfonction érectile (DÉ).

TEVA-TADALAFIL est indiqué pour le traitement des signes et des symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP).

TEVA-TADALAFIL est indiqué pour le traitement de la DÉ et des signes et des symptômes de l'HBP (DÉ/HBP).

Personnes âgées (> 65 ans)

L'âge seul ne justifie pas l'ajustement de la dose. Il convient toutefois de prendre en considération la sensibilité accrue de certaines personnes âgées aux médicaments (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Enfants (< 18 ans)

TEVA-TADALAFIL n'a pas été évalué chez les personnes de moins de 18 ans. TEVA-TADALAFIL n'est pas indiqué chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

Dérivés nitrés

On a démontré que le tadalafil potentialisait les effets hypotenseurs des dérivés nitrés, vraisemblablement en raison des effets conjugués des dérivés nitrés et du tadalafil sur la voie monoxyde d'azote/GMPc. **Par conséquent, l'administration de TEVA-TADALAFIL à des patients prenant une forme quelconque de dérivé nitré organique (p. ex. par voie orale, sublinguale, transdermique ou par inhalation), de façon continue ou intermittente, est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension pouvant menacer le pronostic vital.**

TEVA-TADALAFIL ne doit pas être prescrit aux patients à qui on a prescrit un dérivé nitré, même si ces patients ne le prennent pas.

Si un dérivé nitré est jugé médicalement nécessaire en raison d'un trouble mettant la vie en danger chez un patient recevant TEVA-TADALAFIL, il doit s'écouler au moins 48 heures entre la dernière prise de TEVA-TADALAFIL et la prise du dérivé nitré. Dans de telles circonstances, le dérivé nitré doit être administré sous surveillance médicale étroite et en assurant une surveillance hémodynamique appropriée.

Réactions d'hypersensibilité

TEVA-TADALAFIL ne doit pas être administré aux patients ayant une hypersensibilité connue au tadalafil ou à un des composants des comprimés (voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique

TEVA-TADALAFIL est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà présenté une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIANA) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Administration concomitante de stimulateurs de la guanylate cyclase

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la PDE5, y compris TEVA-TADALAFIL, et de stimulateurs de la guanylate cyclase, comme le riociguat, est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension symptomatique ou de syncope susceptible de mettre la vie en danger.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'évaluation de la dysfonction érectile et des symptômes des voies urinaires inférieures doit comprendre la détermination des causes sous-jacentes possibles et le choix d'un traitement approprié après un examen médical convenable.

Informez les patients au sujet des maladies transmissibles sexuellement

TEVA-TADALAFIL n'offre aucune protection contre les infections transmissibles sexuellement (ITS). Il faut informer les patients des mesures à prendre pour se protéger contre les ITS, y compris le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Évaluation des autres troubles urologiques avant l'instauration du traitement de l'HBP

Avant d'instaurer le traitement de l'HBP par TEVA-TADALAFIL, il faut évaluer la présence d'autres troubles urologiques pouvant causer des symptômes semblables. De plus, le cancer de la prostate et l'HBP peuvent coexister.

Système cardiovasculaire

L'activité sexuelle comporte un risque cardiaque pour les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire. Par conséquent, les traitements de la dysfonction érectile, y compris le traitement par TEVA-TADALAFIL (tadalafil), ne doivent pas être administrés aux hommes atteints d'une cardiopathie et chez qui l'activité sexuelle est déconseillée. Les patients présentant les maladies cardiovasculaires suivantes ont été exclus des essais cliniques :

- patients ayant présenté un infarctus du myocarde au cours des 90 derniers jours;
- patients souffrant d'angine de poitrine instable ou ayant des crises d'angine pendant les rapports sexuels;
- patients ayant présenté une insuffisance cardiaque de classe 2 ou plus de la *New York Heart Association* au cours des 6 derniers mois;
- patients présentant des arythmies non maîtrisées, une hypotension (< 90/50 mm Hg) ou une hypertension non maîtrisée;
- patients ayant eu un accident vasculaire cérébral au cours des 6 derniers mois;
- patients présentant une obstruction du canal aortique (p. ex. sténose aortique et myocardiopathie obstructive hypertrophique); ces patients peuvent être sensibles à l'action des vasodilatateurs, y compris les inhibiteurs de la PDE5.

Risque d'interactions médicamenteuses lors de l'administration quotidienne de TEVA-TADALAFIL

Les médecins doivent savoir que l'administration quotidienne de TEVA-TADALAFIL est associée à des concentrations plasmatiques continues de tadalafil et doivent prendre cet aspect en considération lors de l'évaluation du risque d'interactions médicamenteuses (p. ex. avec les dérivés nitrés, les alphanbloquants, les antihypertenseurs et les inhibiteurs puissants du CYP3A4).

Fonction sexuelle/érection prolongée

Aucun cas de priapisme n'a été signalé au cours des essais cliniques sur le tadalafil. Toutefois, de rares cas de priapisme ont été signalés dans le cadre des programmes de pharmacovigilance sur les inhibiteurs de la PDE5, y compris le tadalafil. L'incidence du priapisme peut augmenter si les inhibiteurs de la PDE5 sont administrés en association avec des injections intracaverneuses contenant des agents vasoactifs. Il faut avertir les patients ayant des érections qui durent 4 heures ou plus de consulter immédiatement un médecin. Si le priapisme n'est pas traité immédiatement, il peut entraîner des lésions des tissus péniens et une impuissance permanente.

Le tadalafil doit être administré avec prudence aux patients qui présentent des troubles pouvant les prédisposer au priapisme (p. ex. anémie drépanocytaire, myélome multiple ou leucémie), ou aux

patients présentant une déformation anatomique du pénis (p. ex. angulation, fibrose caverneuse ou maladie de La Peyronie).

Des études à long terme chez les humains portant sur des sujets de 45 ans ou plus ont démontré que le traitement par tadalafil peut réduire la concentration des spermatozoïdes chez certains patients. Toutefois, la signification clinique de cette observation pour la fécondité humaine n'est pas connue.

Ophthalmologie

Des cas de perte soudaine de la vue ayant un lien temporel avec l'utilisation d'inhibiteurs de la PDE5 ont été signalés en de rares occasions après la commercialisation (voir EFFETS INDÉSIRABLES – Expérience acquise post-commercialisation). Selon des analyses de données d'observation recueillies auprès d'hommes atteints de DÉ, il y aurait un risque de neuropathie optique ischémique non artéritique (NOAINA) de 2 à 4 fois plus élevé que la normale dans les 1 à 4 jours (5 demi-vies) suivant l'utilisation épisodique d'un inhibiteur de la PDE5, y compris TEVA-TADALAFIL. Les risques sont plus élevés chez les patients ayant déjà présenté une NOAINA. L'utilisation d'inhibiteurs de la PDE-5, y compris TEVA-TADALAFIL, est contre-indiquée chez les patients qui ont déjà présenté une NOAINA (voir CONTRE-INDICATIONS). Les médecins doivent indiquer aux patients de cesser l'emploi de TEVA-TADALAFIL et d'obtenir immédiatement des soins médicaux s'ils constatent des changements de la vision ou une diminution ou perte soudaine de la vue dans un œil ou les deux yeux.

Œuie/perte soudaine de l'audition

Une diminution ou une perte soudaine de l'audition a été signalée avec les inhibiteurs de la PDE5, y compris le tadalafil, dans un petit nombre de cas après la commercialisation ou lors des essais cliniques. Ces manifestations, qui peuvent s'accompagner d'acouphènes et d'étourdissements, ont été signalées en association temporelle avec la prise d'inhibiteurs de la PDE5, y compris le tadalafil. Il est impossible de déterminer si ces effets sont directement liés à la prise des inhibiteurs de la PDE5 ou à d'autres facteurs (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Expérience acquise après la commercialisation). Les médecins doivent recommander aux patients de cesser de prendre TEVA-TADALAFIL et de consulter rapidement un médecin en cas de diminution ou de perte soudaine de l'audition.

Alphabloquants et antihypertenseurs

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante d'un inhibiteur de la PDE5 et d'un alphabloquant. Les inhibiteurs de la PDE5, y compris TEVA-TADALAFIL, et les alphabloquants sont des vasodilatateurs ayant des effets hypotenseurs. Lorsque des vasodilatateurs sont administrés de façon concomitante, on peut s'attendre à une augmentation de l'effet hypotenseur. Chez certains patients, l'administration concomitante de ces deux classes de médicaments peut entraîner une baisse significative de la tension artérielle (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), ce qui peut donner lieu à une hypotension symptomatique (p. ex. évanouissement). Avant de prescrire TEVA-TADALAFIL, il faut tenir compte des aspects suivants :

HBP

- L'efficacité de l'administration concomitante d'un alphabloquant et de TEVA-TADALAFIL dans le traitement de l'HBP n'a pas fait l'objet d'études appropriées; l'association de TEVA-

TADALAFIL et d'un alphabloquant n'est donc pas recommandée dans le traitement de l'HBP (voir aussi POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

DÉ

- Le traitement par un inhibiteur de la PDE5 ne doit être instauré que si l'état du patient est stabilisé par l'alphabloquant. Les patients ayant présenté une instabilité hémodynamique avec un alphabloquant seul courent un risque accru d'hypotension symptomatique lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de la PDE5.
- Chez les patients qui prennent déjà une dose optimisée d'un inhibiteur de la PDE5, on doit instaurer le traitement par un alphabloquant à la plus faible dose. Une augmentation graduelle de la dose de l'alphabloquant peut être associée à une baisse additionnelle de la tension artérielle lors de la prise d'un inhibiteur de la PDE5.
- L'innocuité du traitement d'association par un inhibiteur de la PDE5 et un alphabloquant peut être influencée par d'autres variables, y compris, une déplétion du volume intravasculaire et d'autres médicaments antihypertenseurs.

Utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P₄₅₀ (CYP3A4)

Les patients qui prennent un inhibiteur de la protéase (p. ex. le ritonavir) ou un autre inhibiteur puissant du CYP3A4 (p. ex. le kétoconazole) doivent éviter la prise quotidienne de TEVA-TADALAFIL à 10 mg ou à 20 mg. Chez ces patients, la dose initiale devrait être de 10 mg avant une activité sexuelle prévue, mais pas plus souvent que tous les 2 jours et au maximum 3 fois par semaine. Si la dose de 10 mg est tolérée mais pas suffisamment efficace, elle peut être portée à 20 mg. Si la dose de 10 mg n'est pas tolérée, la prise de tadalafil « *au besoin* » pour le traitement de la DÉ doit être abandonnée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

TEVA-TADALAFIL à 5 mg pour administration unique quotidienne dans le traitement de la DÉ, de l'HBP ou de la DÉ/HBP peut être envisagé chez les patients qui prennent un inhibiteur de la protéase ou un autre inhibiteur puissant du CYP3A4. La dose peut être diminuée à 2,5 mg une fois par jour, selon la tolérabilité du traitement.

Utilisation concomitante avec d'autres inhibiteurs de la PDE5 ou traitements de la dysfonction érectile

L'innocuité et l'efficacité de l'administration de tadalafil en association avec d'autres inhibiteurs de la PDE5 utilisés dans le traitement de la DÉ ou de l'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) n'ont pas été étudiées. Par conséquent, l'administration de telles associations n'est pas recommandée.

Effets sur les saignements

Chez l'humain, le tadalafil n'a pas d'effet sur le temps de saignement lorsqu'il est pris seul ou avec de l'acide acétylsalicylique (AAS).

Il n'existe pas de données sur l'innocuité de l'administration de tadalafil à des patients présentant des troubles hémorragiques ou un ulcère gastroduodéal en évolution. Par conséquent, TEVA-TADALAFIL doit être administré avec prudence à ces patients.

Populations et cas particuliers

Personnes âgées

Parmi l'ensemble des sujets ayant participé aux études cliniques sur le tadalafil dans la DÉ, environ 19 % avaient 65 ans et plus, tandis qu'à peu près 2 % avaient 75 ans et plus. Du nombre total de sujets ayant participé aux études cliniques sur le tadalafil dans l'HBP (y compris une étude sur la DÉ/HBP), environ 40 % avaient plus de 65 ans, alors qu'approximativement 10 % avaient 75 ans ou plus. Dans ces études cliniques, aucune différence globale quant à l'efficacité et à l'innocuité n'a été observée entre les patients plus âgés (> 65 ans et ≥ 75 ans) et les sujets plus jeunes (≤ 65 ans). Par contre, dans les études contrôlées par placebo sur l'utilisation au besoin du tadalafil dans la DÉ, les patients de 65 ans ou plus sous tadalafil ont été plus nombreux (2,5 %) à signaler de la diarrhée.

L'âge seul ne justifie donc pas l'ajustement de la dose. Il convient toutefois de prendre en considération la sensibilité accrue de certaines personnes âgées aux médicaments.

Insuffisance rénale

Au cours d'une étude de pharmacologie clinique, l'administration de tadalafil à 10 mg à des patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 31 à 50 mL/min) a été moins bien tolérée – les patients ont présenté plus de dorsalgies – que chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 51 à 80 mL/min) et chez les sujets en bonne santé. Toutefois, les patients en hémodialyse ayant pris du tadalafil à 20 mg n'ont pas signalé de dorsalgies. L'hémodialyse a contribué de façon négligeable à l'élimination du tadalafil. Les patients présentant une insuffisance rénale doivent éviter la prise quotidienne de TEVA-TADALAFIL à 10 mg ou à 20 mg. Chez ces patients, la dose initiale devrait être de 10 mg avant une activité sexuelle prévue, mais pas plus souvent que tous les 2 jours et au maximum 3 fois par semaine. Si la dose de 10 mg est tolérée mais pas suffisamment efficace, elle peut être portée à 20 mg. Si la dose de 10 mg n'est pas tolérée, la prise de TEVA-TADALAFIL « *au besoin* » pour le traitement de la DÉ doit être abandonnée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

De plus, on ne dispose d'aucune donnée issue d'études cliniques contrôlées sur l'innocuité et l'efficacité du tadalafil concernant les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min); on doit donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit du tadalafil à ces patients.

TEVA-TADALAFIL à 5 mg pour administration unique quotidienne peut être envisagé dans le traitement de la DÉ, de l'HBP ou de la DÉ/HBP chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée. La dose peut être diminuée à 2,5 mg une fois par jour, selon la tolérabilité du traitement pour le patient. TEVA-TADALAFIL pour administration unique quotidienne n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

Insuffisance hépatique

Au cours d'une étude de pharmacologie clinique, l'administration de tadalafil à 10 mg à des patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh) n'a pas

augmenté l'exposition (ASC) au tadalafil par rapport aux sujets en bonne santé. Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent éviter la prise quotidienne de TEVA-TADALAFIL à 10 mg ou à 20 mg. Chez ces patients, la dose initiale devrait être de 10 mg avant une activité sexuelle prévue, mais pas plus souvent que tous les 2 jours et au maximum 3 fois par semaine. Si la dose de 10 mg est tolérée mais pas suffisamment efficace, elle peut être portée à 20 mg. Si la dose de 10 mg n'est pas tolérée, la prise de TEVA-TADALAFIL « *au besoin* » doit être abandonnée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

De plus, on ne dispose d'aucune donnée issue d'études cliniques contrôlées sur l'innocuité et l'efficacité du tadalafil concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh); on doit donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit du tadalafil à ces patients.

TEVA-TADALAFIL à 5 mg pour administration unquotidienne peut être envisagé dans le traitement de la DÉ, de l'HBP ou de la DÉ/HBP chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La dose peut être diminuée à 2,5 mg une fois par jour, selon la tolérabilité du traitement pour le patient. L'administration unquotidienne de TEVA-TADALAFIL n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Femmes enceintes ou qui allaitent

TEVA-TADALAFIL n'est pas indiqué chez les femmes. Aucune étude n'a porté sur l'administration du tadalafil à des femmes enceintes.

Enfants (< 18 ans)

TEVA-TADALAFIL n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

EFFETS INDÉSIRABLES

Le tadalafil a été administré à plus de 9000 sujets (âgés de 19 à 86 ans) au cours d'essais cliniques menés dans le monde entier. Dans les essais sur l'administration unquotidienne de tadalafil, un total de 1434, de 905 et de 115 sujets ont été traités respectivement pendant au moins 6 mois, 1 an et 2 ans. Pour ce qui est de l'administration de tadalafil « *au besoin* », plus de 1300 et de 1000 sujets ont été traités respectivement pendant au moins 6 mois et 1 an.

Au cours de ces études, les effets indésirables signalés avec le tadalafil ont été généralement légers ou modérés, passagers et se sont atténués avec la poursuite du traitement.

A. Patients atteints de DÉ

Au cours des essais cliniques contrôlés de phases 2 et 3 portant sur l'administration de tadalafil « *au besoin* », on n'a pas observé de différence significative entre le taux d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables chez les patients sous tadalafil (1,7 %) et celui des patients recevant un placebo (1,1 %). Le taux d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables lors des essais cliniques sur l'administration unquotidienne de tadalafil n'a pas été significativement différent de celui observé chez les patients recevant un placebo (3,2 % p/r à 2,8 %).

Le tableau 1 présente les effets indésirables signalés au cours des essais cliniques contrôlés de phases 2 et 3.

Tableau 1. Effets indésirables signalés par $\geq 2\%$ des patients atteints de DÉ traités par tadalafil et plus souvent avec le médicament qu'avec le placebo au cours des essais cliniques de phases 2 et 3

Effet indésirable	Schéma posologique de tadalafil (patients atteints de DÉ)			
	<i>Administration au besoin</i> <i>(10 mg ou 20 mg)</i> % de patients		<i>Administration unique quotidienne</i> <i>(2,5 mg ou 5 mg)</i> % de patients	
	Tadalafil (N = 1561)	Placebo (N = 758)	Tadalafil (N = 500)	Placebo (N = 248)
Céphalée	11	4	4	5
Dyspepsie	7	1	4	2
Dorsalgie	4	3	3	1
Myalgie	4	1	2	1
Congestion nasale	4	2	2	0
Bouffées vasomotrices	4	1	2	1

Les autres effets indésirables dont le lien avec le médicament est incertain (mais possible) et qui sont survenus chez moins de 2 % des patients traités par tadalafil comprennent les suivants : étourdissements (1,7 %), enflure des paupières (0,3 %), sensation décrite comme une douleur oculaire (0,3 %) et hyperémie conjonctivale (0,3 %). Au cours de toutes les études cliniques, les modifications de la perception des couleurs ont été rares ($< 0,1\%$). Une diminution ou une perte soudaine de l'audition ont été signalées rarement ($< 0,1\%$) dans les essais cliniques.

Les effets indésirables signalés dans une étude clinique contrôlée par placebo ayant porté sur un traitement d'une durée de 24 semaines ont été généralement comparables à ceux observés dans les études cliniques de 12 semaines. Les effets indésirables courants ($\geq 2\%$) additionnels incluaient la rhinopharyngite, la gastroentérite, l'infection des voies respiratoires supérieures, le reflux gastro-œsophagien et l'hypertension.

B. Patients atteints d'HBP

Dans deux études cliniques contrôlées par placebo de phase 3 d'une durée de 12 semaines, le taux d'abandon en raison d'effets indésirables chez les patients traités par tadalafil pour administration unique quotidienne a été de 4,0 %, comparativement à 1,6 % chez les sujets ayant reçu le placebo. Les effets indésirables suivants ont été signalés chez les patients atteints d'HBP (tableau 2) :

Tableau 2. Effets indésirables signalés par $\geq 2\%$ des patients atteints d'HBP traités par tadalafil à 5 mg pour administration unique quotidienne, et plus souvent avec le médicament qu'avec le placebo

Effet indésirable	Administration unique quotidienne de tadalafil (5 mg) (N=373)	Placebo (N = 376)
Céphalée	3 %	2 %
Dyspepsie	3 %	0,3 %
Dorsalgie	2 %	1 %
Hypertension	2 %	1 %

Dans une autre étude contrôlée par placebo d'une durée de 12 semaines menée auprès de patients atteints d'HBP et comprenant un groupe témoin recevant un médicament actif (tamsulosine à 0,4 mg/jour), les taux d'abandon en raison d'effets indésirables ont été respectivement de 1,2 %, 0,6 % et 1,2 % chez les patients traités par tadalafil pour administration unique quotidienne, par tamsulosine et par placebo. Les effets indésirables suivants ont été signalés (tableau 3) :

Tableau 3. Effets indésirables signalés par $\geq 2\%$ des patients atteints d'HBP traités par tadalafil à 5 mg pour administration unique quotidienne ou par tamsulosine à 0,4 mg/jour, et plus souvent avec le médicament qu'avec le placebo

Effet indésirable	Administration unique quotidienne de tadalafil (5 mg) (N = 171)	Tamsulosine (0,4 mg/jour) (N = 168)	Placebo (N = 172)
Céphalée	3 %	4 %	1 %
Dorsalgie	2 %	1 %	0,6 %
Étourdissements	2 %	4 %	2 %
Dyspepsie	2 %	2 %	0 %

Patients atteints de DÉ/HBP

Dans un essai clinique de phase 3 contrôlé par placebo d'une durée de 12 semaines, le taux d'abandon en raison d'effets indésirables chez les patients traités par tadalafil pour administration unique quotidienne a été de 2,2 %, comparativement à 1,5 % chez les sujets ayant reçu le placebo. Les effets indésirables suivants ont été signalés chez les patients atteints de DÉ et d'HBP (tableau 4) :

Tableau 4. Effets indésirables signalés par $\geq 2\%$ des patients atteints de DÉ/HBP traités par tadalafil à 5 mg pour administration unique quotidienne, et plus souvent avec le médicament qu'avec le placebo

Effet indésirable	Administration unique quotidienne de tadalafil (5 mg) (N = 208)	Placebo (N = 200)
Céphalée	6 %	3 %
Dorsalgie	3 %	2 %
Rhinopharyngite	2 %	2 %

Les effets indésirables additionnels survenus chez < 2 % des patients recevant du tadalafil pour administration unique quotidienne dans le traitement de l’HBP ou de la DÉ/HBP comprenaient les douleurs aux extrémités, la myalgie, le reflux gastro-œsophagien, les douleurs abdominales hautes, les nausées, les vomissements, l’arthralgie et les spasmes musculaires.

La section suivante présente des manifestations moins fréquentes (< 2 %) qui ont été signalées dans les essais cliniques contrôlés sur l’administration unique quotidienne ou au besoin du tadalafil. Le lien de causalité entre ces manifestations et le tadalafil n’a pas été établi. Cette liste ne comprend pas les manifestations mineures, celles dont le lien avec le médicament était improbable, et celles dont la déclaration était trop imprécise pour être significative :

Organisme entier – asthénie, œdème du visage, fatigue, douleur, œdème périphérique.

Système cardiovasculaire – angine de poitrine, douleur thoracique, hypotension, infarctus du myocarde, hypotension orthostatique, palpitations, syncope, tachycardie.

Appareil digestif – anomalies dans les résultats des tests de la fonction hépatique, sécheresse buccale, dysphagie, œsophagite, gastrite, hausse de la GGTP, selles molles, nausées, douleurs abdominales hautes, vomissements, reflux gastro-œsophagien, hémorragie hémorroïdale, hémorragie rectale.

Appareil locomoteur – arthralgie, douleur au cou.

Système nerveux – étourdissements, hypoesthésie, insomnie, paresthésie, somnolence, vertiges.

Appareil urinaire – insuffisance rénale.

Appareil respiratoire – dyspnée, épistaxis, pharyngite.

Peau et annexes – prurit, éruption cutanée, transpiration.

Yeux – vision trouble, modification de la perception des couleurs, conjonctivite (y compris une hyperémie conjonctivale), douleur oculaire, augmentation des larmoiements, enflure des paupières.

Oreilles – diminution ou perte soudaine de l’ouïe, acouphènes.

Appareil reproducteur – augmentation des érections, érection pénienne spontanée.

Expérience acquise après la commercialisation

D’après les données de pharmacovigilance, les effets indésirables qui suivent ont été signalés en de très rares occasions comme ayant un lien dans le temps avec la prise de tadalafil :

Organisme entier : réactions d’hypersensibilité, notamment éruptions cutanées, urticaire, œdème facial, syndrome de Stevens-Johnson et dermatite exfoliative.

Systèmes cardiovasculaire et cérébrovasculaire : Des réactions cardiovasculaires graves, notamment infarctus du myocarde, mort subite d’origine cardiaque, angine de poitrine instable, arythmie ventriculaire, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, douleurs thoraciques, palpitations et tachycardie, ont été signalées après la commercialisation du médicament ou au cours des essais cliniques. La plupart des patients chez qui ces effets ont été signalés présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants. Il n’est toutefois pas possible de déterminer hors de tout doute si ces effets étaient liés directement à ces facteurs de risque, au tadalafil, à l’activité sexuelle, à une combinaison de ces facteurs ou à d’autres facteurs.

Hypotension (le plus souvent signalée chez les patients déjà traités par des antihypertenseurs au moment de la prise du tadalafil), hypertension et syncope.

Peau et tissus sous-cutanés : hyperhidrose (transpiration).

Appareil digestif : douleur abdominale et reflux gastro-œsophagien.

Système nerveux : migraine, amnésie générale transitoire.

Appareil respiratoire : épistaxis (saignement du nez).

Organes des sens : vision trouble, neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique, occlusion veineuse rétinienne, anomalie du champ visuel.

Oreilles : Des cas de diminution ou de perte soudaine de l'ouïe ont été signalés après la commercialisation en association temporelle avec la prise d'inhibiteurs de la PDE5, y compris le tadalafil. Dans certains cas, les antécédents médicaux et d'autres facteurs ont été signalés qui ont également pu jouer un rôle dans la survenue des effets indésirables otologiques. Dans de nombreux cas, les renseignements fournis par le suivi médical étaient limités. Il est impossible de déterminer si ces effets sont directement liés à la prise de tadalafil, aux facteurs de risque sous-jacents de perte de l'ouïe, à une combinaison de ces facteurs ou à d'autres facteurs (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Appareil reproducteur : priapisme, érection prolongée, érection pénienne spontanée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Risque d'interactions d'ordre pharmacodynamique avec TEVA-TADALAFIL

Dérivés nitrés : L'administration de TEVA-TADALAFIL à des patients prenant une forme quelconque de dérivés nitrés organiques est contre-indiquée. Les études de pharmacologie clinique ont montré que le tadalafil augmente les effets hypotenseurs des dérivés nitrés.

Si un dérivé nitré est jugé médicalement nécessaire en raison d'un trouble mettant la vie en danger chez un patient recevant TEVA-TADALAFIL, il doit s'écouler au moins 48 heures entre la dernière prise de TEVA-TADALAFIL et la prise du dérivé nitré. Dans de telles circonstances, le dérivé nitré doit être administré sous surveillance médicale étroite et en assurant une surveillance hémodynamique appropriée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Alphabloquants : Conformément aux effets vasodilatateurs des alphabloquants et des inhibiteurs de la PDE5, l'emploi concomitant de TEVA-TADALAFIL et des alphabloquants non sélectifs peut causer une hypotension symptomatique chez certains patients. Le traitement par un inhibiteur de la PDE5 ne doit être instauré que si l'état du patient est stabilisé par l'alphabloquant (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE).

On n'a pas observé de baisse significative de la tension artérielle lorsque des doses de 10 mg ou 20 mg de tadalafil ont été administrées à des sujets prenant de l'alfuzosine, un antagoniste sélectif des récepteurs α_1 -adrénergiques, ou de la tamsulosine, antagoniste sélectif des récepteurs α_{1A} -adrénergiques. TEVA-TADALAFIL peut être administré en association avec un antagoniste sélectif des récepteurs $\alpha_{[1 \text{ ou } 1A]}$ -adrénergiques, comme l'alfuzosine ou la tamsulosine.

Lorsque le tadalafil à 20 mg a été administré à des sujets en bonne santé recevant la dose recommandée (4 ou 8 mg/jour) de doxazosine, un antagoniste des récepteurs α_1 -adrénergiques, on a noté une augmentation de l'effet hypotenseur de la doxazosine. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit TEVA-TADALAFIL à des patients prenant un α_1 bloquant telle la doxazosine, car l'administration concomitante peut entraîner une hypotension symptomatique chez certains patients.

Antihypertenseurs : Au cours d'études de pharmacologie clinique, on a examiné le risque que les comprimés de tadalafil à 10 mg ou à 20 mg augmentent les effets hypotenseurs des antihypertenseurs. On a évalué des antihypertenseurs des principales classes, y compris des inhibiteurs calciques (amlodipine), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (énalapril), des bêtabloquants (métoprolo), des diurétiques thiazidiques (bendrofluazide) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (divers types et doses, seuls ou en association à un diurétique thiazidique, un inhibiteur calcique, un bêtabloquant ou un alphabloquant). Le tadalafil n'a pas eu d'interaction cliniquement significative avec l'un ou l'autre de ces médicaments. L'analyse des données des essais cliniques de phase 3 n'a pas non plus fait ressortir de différence en ce qui a trait aux effets indésirables chez les patients prenant du tadalafil avec ou sans antihypertenseur.

Avant de prescrire TEVA-TADALAFIL, les médecins doivent évaluer soigneusement si ses effets vasodilatateurs pourraient nuire aux patients présentant certains troubles sous-jacents, surtout en association avec l'activité sexuelle. Les patients qui sont plus sensibles aux vasodilatateurs comprennent ceux qui présentent une obstruction du tractus d'éjection ventriculaire gauche (p. ex. sténose aortique et cardiomyopathie hypertrophique obstructive) ou le rare syndrome d'atrophies multisystémiques, qui se manifeste par une grave altération de la maîtrise autonome de la tension artérielle.

Alcool : Le tadalafil n'a pas modifié les concentrations d'alcool et l'alcool n'a pas modifié les concentrations de tadalafil. À des doses élevées d'alcool (0,7 g/kg, concentration sanguine maximale moyenne de 0,08 %), la prise d'un comprimé de tadalafil à 10 mg ou à 20 mg n'a pas produit de baisse statistiquement significative de la tension artérielle moyenne. Chez certains sujets, on a observé des étourdissements orthostatiques et une hypotension orthostatique. Lorsque le tadalafil a été administré avec de plus faibles doses d'alcool (0,6 g/kg), on n'a pas observé d'hypotension, et des étourdissements sont survenus à une fréquence semblable à celle qu'on note avec l'alcool seul.

La consommation d'alcool peut diminuer la capacité à obtenir une érection et peut aussi causer une baisse temporaire de la tension artérielle. Les inhibiteurs de la PDE5, y compris le tadalafil, sont des vasodilatateurs et peuvent accentuer l'effet hypotenseur de l'alcool.

Effets possibles d'autres médicaments sur TEVA-TADALAFIL

Antiacides : L'administration simultanée d'un antiacide (hydroxyde de magnésium/hydroxyde d'aluminium) et de tadalafil à 10 mg a réduit la vitesse d'absorption apparente du tadalafil sans modifier l'exposition (ASC) au tadalafil.

Antagonistes des récepteurs H_2 : La hausse du pH gastrique résultant de l'administration d'un antagoniste des récepteurs H_2 , p. ex. la nizatidine, n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique d'une dose de tadalafil de 10 mg.

Inhibiteurs du cytochrome P_{450} : Le tadalafil est un substrat du CYP3A4, et sa biotransformation dépend principalement de cette isoenzyme. Les études ont montré que les médicaments qui entraînent une inhibition ou une induction de l'isoenzyme CYP3A4 peuvent modifier l'exposition au tadalafil.

Inhibiteur de l'isoenzyme CYP3A4 – Le kétoconazole (400 mg/jour), inhibiteur sélectif et puissant de l'isoenzyme CYP3A4, a augmenté l'ASC et la C_{max} du tadalafil de 312 % et de 22 %, respectivement, après la prise d'un comprimé de tadalafil à 20 mg. Le kétoconazole (200 mg/jour) a augmenté l'ASC et la C_{max} du tadalafil de 107 % et de 15 %, respectivement, après la prise d'un comprimé de tadalafil à 10 mg.

Inhibiteur de la protéase du VIH – Le ritonavir (200 mg 2 fois par jour), un inhibiteur des isoenzymes CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6, a augmenté l'ASC du tadalafil de 124 % et n'a pas produit de changement de sa C_{max} après la prise d'un comprimé de tadalafil à 20 mg.

Les patients qui prennent un inhibiteur de la protéase (p. ex. le ritonavir) ou un autre inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex. le kétoconazole) doivent éviter la prise quotidienne de TEVA-TADALAFIL à 10 mg ou à 20 mg. Chez ces patients, la dose initiale devrait être de 10 mg avant une activité sexuelle prévue, mais pas plus souvent que tous les 2 jours et au maximum 3 fois par semaine. Si la dose de 10 mg est tolérée mais pas suffisamment efficace, elle peut être portée à 20 mg. Si la dose de 10 mg n'est pas tolérée, la prise de tadalafil au besoin doit être abandonnée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

TEVA-TADALAFIL à 5 mg pour administration unquotidienne peut être envisagé chez ces patients. La dose peut être diminuée à 2,5 mg une fois par jour, selon la tolérabilité du traitement chez le patient.

Le jus de pamplemousse étant un faible inhibiteur du métabolisme par l'isoenzyme CYP3A4 dans la paroi intestinale, il peut causer une légère augmentation des concentrations plasmatiques de tadalafil.

Inducteurs du cytochrome P_{450} : Les études ont montré que les médicaments qui produisent une induction de l'isoenzyme CYP3A4 peuvent diminuer l'exposition au tadalafil.

Inducteur de l'isoenzyme CYP3A4 – La rifampicine (600 mg/jour), inducteur sélectif de l'isoenzyme CYP3A4, a réduit l'ASC et la C_{max} du tadalafil de 88 % et de 46 %, respectivement, après la prise d'un comprimé de tadalafil à 10 mg.

Même si leurs interactions précises n'ont pas fait l'objet d'études, d'autres inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4, dont la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital, pourraient également diminuer l'exposition au tadalafil. Aucun ajustement de la dose n'est donc recommandé. La réduction de l'exposition au tadalafil lors de l'administration concomitante avec de la rifampicine ou un autre inducteur de l'isoenzyme CYP3A4 est susceptible de réduire l'efficacité du tadalafil pour administration quotidienne; le degré de diminution de l'efficacité n'a pas été établi.

Effets possibles de TEVA-TADALAFIL sur d'autres médicaments

Acide acétylsalicylique (AAS) : Le tadalafil à 20 mg n'a pas accentué la prolongation du temps de saignement causée par l'AAS.

Substrats du cytochrome P₄₅₀ : On ne s'attend pas à ce que le tadalafil produise une inhibition ou une induction cliniquement significative de la clairance des médicaments métabolisés par les isoenzymes du CYP₄₅₀. Des études ont confirmé que le tadalafil ne produisait ni inhibition ni induction des isoenzymes du CYP₄₅₀, y compris CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP2E1.

Substrat du CYP1A2 (p. ex. théophylline) – Le tadalafil à 10 mg n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la théophylline. Lorsque le tadalafil à 10 mg a été administré à des sujets recevant de la théophylline, on a observé une légère augmentation (3 battements/minute) de l'accélération de la fréquence cardiaque associée à la théophylline.

Substrat du CYP2C9 (p. ex. warfarine) – Les comprimés de tadalafil à 10 mg et à 20 mg n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition (ASC) à la S-warfarine ou à la R-warfarine ni sur les modifications du temps de Quick entraînées par la warfarine.

Substrats du CYP3A4 (p. ex. midazolam ou lovastatine) – Les comprimés de tadalafil à 10 mg et à 20 mg n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition (ASC) au midazolam ou à la lovastatine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Traitement de la DÉ

Considérations posologiques

Le traitement de la dysfonction érectile devrait être personnalisé. Le médecin et le patient doivent discuter de la posologie et du schéma posologique selon l'efficacité et la tolérabilité. TEVA-TADALAFIL utilisé dans le traitement de la DÉ est efficace uniquement en présence d'une stimulation sexuelle.

Posologie de TEVA-TADALAFIL « au besoin »

La dose recommandée de TEVA-TADALAFIL « au besoin » dans le traitement de la DÉ est de 20 mg avant une activité sexuelle prévue. TEVA-TADALAFIL peut être pris avec ou sans aliments. La dose peut être ajustée en fonction de l'efficacité et de la tolérabilité individuelle. La fréquence d'administration maximale recommandée est de 1 fois par jour. Les doses de 10 mg et de 20 mg de

TEVA-TADALAFIL sont destinées à être administrées avant une activité sexuelle prévue et ne sont pas recommandées pour une administration quotidienne continue.

On a démontré que le tadalafil était efficace dans les 30 minutes suivant la prise du comprimé et que son effet durait jusqu'à 36 heures. Les patients peuvent commencer une activité sexuelle à divers moments après la prise du médicament pour déterminer à quel moment l'efficacité est optimale chez eux.

TEVA-TADALAFIL « *au besoin* » peut être utilisé en association avec un antagoniste sélectif des récepteurs $\alpha_{[1 \text{ ou } 1A]}$ -adrénergiques, comme l'alfuzosine ou la tamsulosine, sans ajustement de la dose. Toutefois, lorsque TEVA-TADALAFIL est prescrit à des patients qui prennent des alphabloquants non sélectifs comme la doxazosine, la dose initiale recommandée est de 10 mg.

Les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique et ceux qui prennent un inhibiteur de la protéase (p. ex. le ritonavir) ou un autre inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex. le kétoconazole) doivent éviter de prendre TEVA-TADALAFIL à 10 mg ou à 20 mg tous les jours). Chez ces patients, la dose initiale devrait être de 10 mg avant une activité sexuelle prévue, mais pas plus souvent que tous les 2 jours et au maximum 3 fois par semaine. Si la dose de 10 mg est tolérée mais pas suffisamment efficace, elle peut être portée à 20 mg. Si la dose de 10 mg n'est pas tolérée, la prise de TEVA-TADALAFIL au besoin doit être abandonnée (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique dans des populations particulières, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Voir également CONTRE-INDICATIONS, Dérivés nitrés et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Alphabloquants et antihypertenseurs.

Comme il n'existe pas de données provenant d'études cliniques contrôlées sur l'innocuité et l'efficacité du tadalafil chez les groupes de patients suivants, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on leur prescrit ce médicament :

- patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min);
- patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).

Posologie unique quotidienne de TEVA-TADALAFIL

La dose recommandée de TEVA-TADALAFIL pour administration unique quotidienne dans le traitement de la DÉ est de 5 mg par jour, à peu près à la même heure tous les jours, peu importe le moment où une relation sexuelle est prévue. TEVA-TADALAFIL peut être pris avec ou sans aliments. La dose peut être diminuée à 2,5 mg une fois par jour, selon la tolérabilité du traitement chez le patient.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors de l'administration unique quotidienne de TEVA-TADALAFIL en concomitance avec des alphabloquants.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique légère ou modérée et ceux qui prennent un inhibiteur de la protéase (p. ex. le ritonavir) ou un autre inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex. le kétoconazole).

L'administration quotidienne de TEVA-TADALAFIL n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique grave. Voir également CONTRE-INDICATIONS, Dérivés nitrés et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Alphabloquants et antihypertenseurs.

Traitement de l'HBP ou de la DÉ/HBP

La dose recommandée de TEVA-TADALAFIL pour administration quotidienne dans le traitement de l'HBP ou de la DÉ/HBP est de 5 mg par jour, à peu près à la même heure tous les jours, et, chez les hommes atteints de DÉ, peu importe le moment où une relation sexuelle est prévue. TEVA-TADALAFIL peut être pris avec ou sans aliments.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors de l'administration quotidienne de TEVA-TADALAFIL en concomitance avec des alphabloquants. TEVA-TADALAFIL n'est pas recommandé en association avec des alphabloquants dans le traitement de l'HBP (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Alphabloquants et antihypertenseurs).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique légère ou modérée et ceux qui prennent un inhibiteur de la protéase (p. ex. le ritonavir) ou un autre inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4 (p. ex. le kétoconazole). La dose peut être diminuée à 2,5 mg par jour chez ces patients, selon la tolérabilité du traitement.

L'administration quotidienne de TEVA-TADALAFIL n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique grave. Voir également CONTRE-INDICATIONS, Dérivés nitrés et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Alphabloquants et antihypertenseurs.

SURDOSAGE

Pour les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
--

Symptômes et traitement du surdosage

Des doses uniques allant jusqu'à 500 mg de tadalafil ont été administrées à des sujets en bonne santé, et des doses multiples de 100 mg/jour ont été administrées à des patients pendant 21 jours. Les effets indésirables (p. ex. céphalée et dyspepsie) ont été semblables à ceux observés après l'administration de doses plus faibles.

En cas de surdosage, il faut prendre les mesures d'appoint standard au besoin. On ne croit pas que la dialyse rénale accélère la clairance, car le tadalafil est fortement lié aux protéines plasmatiques.

Traitement du priapisme

Il faut avertir tous les patients de communiquer avec un médecin s'ils ont une érection qui dure plus de 4 heures. Le priapisme doit être traité selon les pratiques médicales établies. Voici un algorithme dont l'objet principal est de traiter le priapisme secondaire à la prise d'un produit pharmaceutique :

1^{re} démarche – Compression externe du périnée : Même si elle est souvent inefficace, la compression externe prolongée du périnée, y compris l'application de glace, peut servir de mesure de temporisation. Si cette démarche n'est pas efficace, passer à la 2^e démarche.

2^e démarche – Aspiration du pénis : Placer le patient en décubitus dorsal et pratiquer une anesthésie locale du pénis. Faire une ponction sur le corps de la verge à la position 2 heures ou à la position 10 heures et aspirer de 20 à 30 mL de sang du corps caverneux. Si une détumescence se produit, appliquer un bandage élastique sur le pénis pour que le corps caverneux continue de se vider et pour comprimer le ou les points de ponction. Si cette démarche ne réussit pas, passer à la 3^e démarche.

3^e démarche – Injection intracaverneuse d'un agoniste alpha-adrénergique : Si l'aspiration seule ne produit pas de détumescence, on peut injecter dans le corps caverneux une solution de phényléphrine (10 mg dans 19 mL d'une solution saline à 0,9 % = 500 µg/mL; injecter de 0,1 à 0,2 mL toutes les 2 à 5 minutes jusqu'à 10 fois). Les cliniciens doivent consulter les renseignements thérapeutiques de la phényléphrine avant de l'administrer.

Si l'algorithme ci-dessus ne produit pas de détumescence, il faut consulter un urologue immédiatement. Faute de traitement immédiat, le priapisme peut causer des lésions du tissu pénien ou une impuissance permanente.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le tadalafil est un inhibiteur sélectif puissant et réversible de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) spécifique de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc).

Mode d'action

Lorsqu'une stimulation sexuelle provoque la libération locale de monoxyde d'azote dans le corps caverneux, le monoxyde d'azote active la guanylyl cyclase, une enzyme, ce qui entraîne l'augmentation des concentrations de GMPc. La hausse des concentrations de GMPc dans le corps caverneux produit un relâchement des muscles lisses et un afflux de sang dans les tissus pénien, ce qui produit une érection. La PDE5 dégrade la GMPc dans le corps caverneux et l'inhibition de la PDE5 par tadalafil maintient des concentrations élevées de GMPc dans le corps caverneux. Le tadalafil n'a pas d'effet sur la circulation sanguine dans le pénis en l'absence de stimulation sexuelle.

Le mécanisme par lequel le tadalafil atténue les symptômes de l'HBP n'a pas été clairement élucidé. L'effet de l'inhibition de la PDE5 sur les concentrations de GMPc dans le corps caverneux et les artères pulmonaires est également observé dans les muscles lisses de la prostate et de la vessie et dans leur irrigation sanguine. Le relâchement des vaisseaux entraîne une augmentation de la perfusion sanguine, ce qui pourrait réduire les symptômes de l'HBP. Le relâchement des muscles lisses du stroma de la prostate et de la vessie pourrait s'ajouter aux effets vasculaires, sans compromettre la vidange de la vessie.

Des études *in vitro* ont montré que le tadalafil était un inhibiteur puissant de la PDE5. La PDE5 est une enzyme que l'on retrouve dans les muscles lisses du corps caverneux, de la prostate et de la

vessie, ainsi que dans les muscles lisses vasculaires et viscéraux, les muscles squelettiques, les plaquettes, les reins, les poumons et le cervelet. L'effet du tadalafil est plus sélectif pour la PDE5 que pour d'autres phosphodiesterases. Le tadalafil est plus de 10 000 fois plus sélectif pour la PDE5 que pour la PDE1, la PDE2, la PDE4 et la PDE7, enzymes que l'on retrouve dans le cœur, le cerveau, les vaisseaux sanguins, le foie et d'autres organes. Le tadalafil est plus de 10 000 fois plus sélectif pour la PDE5 que pour la PDE3, enzyme que l'on retrouve dans le cœur et les vaisseaux sanguins. La plus grande sélectivité pour la PDE5 que pour la PDE3 est importante, car la PDE3 est une enzyme qui joue un rôle dans la contractilité cardiaque. En outre, le tadalafil est environ 700 fois plus actif sur la PDE5 que sur la PDE6, enzyme que l'on retrouve dans la rétine et qui est responsable de la phototransduction. Le tadalafil est également plus de 9000 fois plus actif sur la PDE5 que sur les enzymes PDE8 à PDE10. Il est 14 fois plus actif sur la PDE5 que sur la PDE11A1 et 40 fois plus actif sur la PDE5 que sur la PDE11A4, deux des quatre formes connues de la PDE11, une enzyme que l'on retrouve dans la prostate, les testicules, les muscles squelettiques et d'autres tissus chez l'humain. *In vitro*, le tadalafil inhibe la PDE11A1 recombinante humaine et, à un moindre degré, la PDE11A4 à des concentrations dans la gamme thérapeutique. Le rôle physiologique et les répercussions cliniques de l'inhibition de la PDE11 chez l'humain n'ont pas été définis.

Pharmacodynamie

Études sur les effets du tadalafil sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque

Les doses de tadalafil de 10 mg ou de 20 mg administrées à des sujets en bonne santé n'ont pas produit de différence significative, par rapport au placebo, de la pression systolique et diastolique en position couchée (différence de la baisse maximale moyenne de 1,6/0,8 mm Hg, respectivement) et de la pression systolique et diastolique en station debout (différence de la baisse maximale moyenne de 0,2/4,6 mm Hg, respectivement). De plus, il n'y a pas eu d'effet significatif sur la fréquence cardiaque.

Lorsqu'on a évalué les interactions entre le tadalafil et certains antihypertenseurs oraux (amlodipine, énalapril, métoprolol, bendrofluazide et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II), on a observé que les doses de 10 mg ou de 20 mg de tadalafil ne produisaient pas d'augmentation cliniquement significative des effets antihypertenseurs de ces médicaments (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). L'analyse des données des essais cliniques de phase 3 n'a pas non plus fait ressortir de différence en ce qui a trait aux effets indésirables chez les patients prenant du tadalafil avec ou sans antihypertenseur.

Des effets plus marqués ont été observés chez les sujets qui recevaient aussi un dérivé nitré (voir CONTRE-INDICATIONS).

Les interactions hémodynamiques possibles entre le tadalafil et un alphabloquant non sélectif (doxazosine à 4 et à 8 mg), un antagoniste sélectif des récepteurs α_{1A} -adrénergiques (tamsulosine à 0,4 mg) et un antagoniste sélectif des récepteurs α_1 -adrénergiques (alfuzosine à 10 mg) ont été étudiées dans le cadre d'études croisées, à répartition aléatoire et à double insu. La tension artérielle (TA) et la fréquence cardiaque ont été mesurées avant l'administration de la dose et au cours des 24 heures qui ont suivi son administration.

Le tadalafil à 20 mg a augmenté les effets hypotenseurs de la doxazosine à 8 mg en produisant une baisse maximale moyenne de la TA systolique (TAS) en position debout qui était significativement supérieure à celle observée avec le placebo (différence moyenne de 9,8 mm Hg). L'analyse des TA déviantes a montré que le nombre de sujets ayant une TAS en position debout inférieure à 85 mm Hg était plus élevé après la prise de la doxazosine en association avec le tadalafil (28 %) par rapport à la prise de doxazosine avec un placebo (6 %). Une autre étude de pharmacologie clinique a été menée afin d'étudier une dose plus faible de 4 mg de doxazosine. Les changements observés lors de cette étude ont été comparables à ceux observés dans le cadre de l'étude précédente.

L'administration de tadalafil à 10 mg ou à 20 mg à des sujets traités par tamsulosine a entraîné des réductions maximales moyennes de la TAS en position debout qui étaient semblables à celles observées avec le placebo (différences moyennes de 1,7 et 2,3 mm Hg, respectivement). Aucun sujet sous tamsulosine n'a eu de baisse de la TAS inférieure à 85 mm Hg. Chez les sujets sous alfuzosine, le tadalafil à 20 mg a également entraîné une baisse maximale de la TAS qui n'était pas significativement différente de celle observée avec le placebo (différence moyenne de 4,35 mm Hg). Un sujet prenant l'alfuzosine a eu une TAS asymptotique inférieure à 85 mm Hg.

Aucun effet indésirable vasodilatateur n'a été observé lorsque le tadalafil a été administré avec la tamsulosine ou l'alfuzosine. Deux manifestations de ce type (étourdissements, vertige) ont été signalées après l'administration concomitante de tadalafil et de doxazosine. Aucun cas de syncope n'a été signalé au cours de ces études.

Études sur les effets du tadalafil sur d'autres paramètres cardiaques/hémodynamiques

Chez des patients présentant une coronaropathie stable et une ischémie d'effort démontrable, le tadalafil à 10 mg n'a pas été inférieur au placebo pour ce qui est de l'effet sur le délai de survenue de l'ischémie. Au cours d'une autre étude distincte, à double insu et contrôlée par placebo, visant à évaluer les effets du tadalafil sur la perfusion du myocarde chez des patients présentant une coronaropathie, le tadalafil à 20 mg n'a pas eu d'effet significatif sur le débit sanguin myocardique, tant au repos que pendant une épreuve d'effort avec dobutamine.

Le tadalafil administré à des doses allant jusqu'à 500 mg n'a pas modifié de façon significative le débit cardiaque ni la réponse hémodynamique à l'effort. L'effet du tadalafil n'a pas été évalué dans le cadre d'études portant sur le cathétérisme cardiaque.

On n'a pas observé de changements liés au tadalafil des mesures électrocardiographiques, y compris de l'intervalle QTc, après l'administration de doses uniques de tadalafil allant jusqu'à 500 mg et après l'administration de doses multiples allant jusqu'à 100 mg une fois par jour pendant 21 jours à des sujets en bonne santé. On a effectué des électrocardiogrammes avant et après la prise du médicament entre le moment prévu de l'obtention du t_{max} du tadalafil (2 heures) et le moment prévu de l'obtention du t_{max} du principal métabolite (le méthylcatéchol glucuronide; 24 heures).

Au cours des études de pharmacologie clinique, les comprimés de tadalafil à 10 et à 20 mg n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la prolongation du temps de saignement provoquée par l'acide acétylsalicylique ni sur les modifications du temps de Quick provoquées par la warfarine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). De plus, au cours des études cliniques, le traitement par tadalafil n'a pas été associé à des effets indésirables de type hémorragique.

Études sur les effets du tadalafil sur la vue

Au cours d'une étude visant à évaluer les effets d'une seule dose de 40 mg de tadalafil sur la vue, on n'a décelé aucun changement de la distinction des couleurs (bleu/vert) au moyen du test des 100 couleurs de Farnsworth-Munsell. Cette constatation est conforme à la faible affinité du tadalafil pour la PDE6 par rapport à la PDE5 (voir PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Mode d'action). En outre, on n'a pas observé d'effets sur l'acuité visuelle, les électrorétinogrammes, la pression intra-oculaire et la pupillométrie. Au cours de toutes les études cliniques portant sur les doses de 10 mg ou de 20 mg de tadalafil, des changements de la perception des couleurs ont rarement été signalés (< 0,1 % des patients).

Études sur les effets du tadalafil sur les caractéristiques du sperme

On a mené trois études chez des hommes âgés de 45 à 70 ans pour évaluer l'effet possible de l'administration unique quotidienne de tadalafil à 10 mg (étude de 6 mois) ou à 20 mg (une étude de 6 mois et une étude de 9 mois) sur la spermatogenèse. Aucun effet indésirable sur la morphologie et la motilité des spermatozoïdes n'a été signalé dans les trois études. Par rapport au placebo, les doses de 10 mg et de 20 mg de tadalafil n'ont pas significativement modifié les concentrations moyennes des hormones de la reproduction (testostérone, hormone lutéinisante ou hormone folliculostimulante). Aucune diminution de la concentration de spermatozoïdes n'a été observée dans l'étude portant sur l'administration de tadalafil à 20 mg pendant 6 mois. Les résultats des études sur l'administration de tadalafil à 10 mg pendant 6 mois et à 20 mg pendant 9 mois ont montré une baisse statistiquement significative de la concentration moyenne de spermatozoïdes par rapport au placebo. La signification clinique de ces résultats pour la fécondité humaine est inconnue. Dans l'étude de 9 mois (tadalafil à 20 mg : N = 125; placebo : N = 128), les baisses des concentrations de spermatozoïdes étaient associées chez certains patients (mais pas tous) à une fréquence accrue des éjaculations pouvant être attribuée à l'amélioration de la fonction sexuelle liée au tadalafil.

La quantité de tadalafil retrouvée dans l'éjaculat de la plupart des sujets recevant des doses répétées de tadalafil a été négligeable. Toutefois, quelques sujets avaient des hausses inexplicables des taux de tadalafil dans leur éjaculat.

Études sur les effets du tadalafil sur la fonction érectile

L'efficacité et l'innocuité du tadalafil administré à des doses de 2 mg à 100 mg ont été évaluées au cours d'essais cliniques allant jusqu'à 24 semaines et portant sur plus de 4000 patients. Le tadalafil administré au besoin aux doses de 10 mg ou de 20 mg ou à raison de doses uniques quotidiennes de 2,5 ou de 5 mg est efficace pour améliorer la fonction érectile chez les hommes présentant une dysfonction érectile. Les effets du tadalafil sur la fonction érectile étaient liés à la dose. Au cours des études cliniques visant à évaluer la capacité des patients à avoir un rapport sexuel réussi et satisfaisant, le tadalafil a produit une amélioration très significative du point de vue statistique par rapport au placebo. De plus, les partenaires des patients recevant du tadalafil ont signalé qu'ils étaient nettement plus satisfaits des rapports sexuels d'un point de vue statistique que les partenaires des patients recevant un placebo.

Dans l'ensemble, le tadalafil a été uniformément efficace dans une population de patients vaste et représentative comprenant des patients atteints de DÉ à divers degrés (légère, modérée, grave), de causes diverses (y compris des patients atteints de diabète), de divers âges (de 21 à 86 ans) et de diverses origines ethniques. On a observé une amélioration soutenue et statistiquement significative

de la fonction érectile chez les patients recevant du tadalafil par rapport à ceux recevant le placebo. La durée de la réponse au tadalafil a été évaluée à domicile et au cabinet du médecin au moyen du RIGISCAN^{MC}. Ces études ont montré que la dose de 20 mg de tadalafil améliorait de façon significative la capacité des patients à avoir un rapport sexuel réussi dès 16 minutes après la prise du médicament et jusqu'à 36 heures après. L'effet du traitement ne s'est pas atténué avec le temps.

Études sur les effets du tadalafil chez les patients atteints d'HBP

Une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo d'une durée de 12 semaines a été menée afin d'évaluer l'effet de l'administration quotidienne de 20 mg de tadalafil sur la pression du détrusor au moment du débit urinaire maximal (pdet Q_{max}) chez 200 hommes atteints d'HBP. Les sujets étaient âgés en moyenne de 59 ans et la majorité d'entre eux (64 %) étaient atteints d'HBP grave (IPSS ≥ 20). L'administration quotidienne de 20 mg de tadalafil n'a entraîné aucun effet indésirable sur la fonction vésicale.

Une étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo d'une durée de 12 semaines a été menée afin d'évaluer le risque d'effets hémodynamiques indésirables découlant d'un traitement concomitant par l'administration quotidienne de 5 mg de tadalafil chez des hommes recevant une dose stable d'un alphabloquant (tamsulosine, alfuzosine, doxazosine, térazosine) en raison d'une HBP). L'âge moyen des sujets était de 67 ans (25 % avaient ≥ 75 ans).

Lors de l'ajout d'une dose quotidienne de 5 mg de tadalafil ou d'un placebo à une dose stable d'un alphabloquant chez des patients atteints d'HBP, aucune différence significative sur le plan statistique n'a été observée pour ce qui est des effets indésirables liés au traitement possiblement reliés à l'hypotension ou à des signes d'hypotension orthostatique.

Pharmacocinétique

Absorption – Le tadalafil est rapidement absorbé après l'administration par voie orale, et le délai médian d'obtention de la concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max} de 189 $\mu\text{g/L}$ avec le comprimé à 10 mg et de 378 $\mu\text{g/L}$ avec le comprimé à 20 mg) est de 2 heures. La biodisponibilité absolue du tadalafil n'a pas été déterminée.

La vitesse et le taux d'absorption du tadalafil n'étant pas modifiés par les aliments, TEVA-TADALFIL peut être pris avec ou sans aliments. Le moment de la prise (le matin ou le soir) n'a pas eu d'effets cliniques pertinents sur la vitesse et le taux d'absorption.

Distribution – Le volume de distribution moyen est d'environ 64 litres à l'état d'équilibre, ce qui signifie que le tadalafil se diffuse dans les tissus. Aux concentrations thérapeutiques, 94 % du tadalafil dans le plasma est lié aux protéines. L'insuffisance rénale n'a pas d'effet sur la liaison aux protéines.

Moins de 0,0005 % de la dose administrée se retrouvait dans le sperme des sujets en bonne santé.

Métabolisme – Le tadalafil est principalement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P₄₅₀ (CYP). Le principal métabolite circulant est le méthylcatéchol glucuronide. Ce métabolite est au moins 13 000 fois moins actif que le tadalafil sur la PDE5. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce qu'il soit cliniquement actif aux concentrations de métabolite observées.

Élimination – La clairance moyenne du tadalafil pris par voie orale est de 2,5 L/h et sa demi-vie moyenne est de 17,5 heures chez des sujets en bonne santé. Le tadalafil est surtout éliminé sous forme de métabolites inactifs, principalement dans les fèces (environ 61 % de la dose) et dans une moindre mesure dans les urines (environ 36 % de la dose).

Chez les sujets en bonne santé, la pharmacocinétique du tadalafil est linéaire pour ce qui est du temps et de la dose. Pour des doses comprises entre 2,5 et 20 mg, l'exposition (ASC) augmente proportionnellement à la dose. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 jours lors de l'administration unique quotidienne.

La pharmacocinétique déterminée selon une approche en population générale chez des patients présentant une dysfonction érectile est semblable à celle observée chez les sujets ne présentant pas de dysfonction érectile.

Populations et cas particuliers

Personnes âgées – Chez des hommes âgés en bonne santé (65 ans et plus), on a observé une clairance inférieure du tadalafil administré par voie orale, ce qui a donné lieu à une exposition (ASC) au médicament supérieure de 25 %, mais à aucun effet sur la C_{max} comparativement aux valeurs observées chez des sujets en bonne santé âgés de 19 à 45 ans. L'âge seul ne justifie donc pas l'ajustement de la dose. Il convient toutefois de prendre en considération la sensibilité accrue de certaines personnes âgées aux médicaments (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées).

Enfants – Le tadalafil n'a pas été évalué chez les personnes de moins de 18 ans.

Insuffisance hépatique – Au cours d'une étude de pharmacologie clinique portant sur le tadalafil à 10 mg, l'exposition au tadalafil (ASC) chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh) a été comparable à l'exposition chez les sujets en bonne santé. Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent éviter de prendre du tadalafil à 10 mg ou à 20 mg tous les jours. Chez ces patients, la dose initiale devrait être de 10 mg avant une activité sexuelle prévue, mais pas plus souvent que tous les 2 jours et au maximum 3 fois par semaine. Si la dose de 10 mg est tolérée mais pas suffisamment efficace, elle peut être portée à 20 mg. Si la dose de 10 mg n'est pas tolérée, la prise de TEVA-TADALAFIL au besoin doit être abandonnée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance hépatique et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

TEVA-TADALAFIL à 5 mg pour administration unique quotidienne peut être envisagé dans le traitement de la DÉ, de l'HBP ou de la DÉ/HBP chez les patients ayant une insuffisance hépatique. La dose peut être diminuée à 2,5 mg une fois par jour, selon la tolérabilité du traitement chez le patient. L'administration unique quotidienne de TEVA-TADALAFIL n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Insuffisance rénale – Au cours d'études de pharmacologie clinique portant sur la prise d'une dose unique de 5 mg à 20 mg de tadalafil, l'exposition au tadalafil (ASC) a presque doublé chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 51 à 80 mL/min) ou modérée

(clairance de la créatinine de 31 à 50 mL/min) et chez les sujets présentant une insuffisance rénale terminale en dialyse. Chez les patients en dialyse, la C_{max} a été 41 % plus élevée que chez les patients en bonne santé. L'hémodialyse a contribué de façon négligeable à l'élimination du tadalafil. Les patients présentant une insuffisance rénale doivent éviter la prise quotidienne de TEVA-TADALAFIL à 10 mg ou à 20 mg. Chez ces patients, la dose initiale devrait être de 10 mg avant une activité sexuelle prévue, mais pas plus souvent que tous les 2 jours et au maximum 3 fois par semaine. Si la dose de 10 mg est tolérée mais pas suffisamment efficace, elle peut être portée à 20 mg. Si la dose de 10 mg n'est pas tolérée, la prise de TEVA-TADALAFIL au besoin pour le traitement de la DÉ doit être abandonnée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

TEVA-TADALAFIL à 5 mg pour administration unique quotidienne peut être envisagé dans le traitement de la DÉ, de l'HBP ou de la DÉ/HBP chez les patients ayant une insuffisance rénale légère ou modérée. La dose peut être diminuée à 2,5 mg une fois par jour, selon la tolérabilité du traitement chez le patient. TEVA-TADALAFIL pour administration unique quotidienne n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

Patients atteints de diabète – Chez des hommes atteints de diabète ayant reçu une dose de 10 mg de tadalafil, l'exposition (ASC) au médicament a été inférieure d'environ 19 % et la C_{max} , de 5 %, comparativement aux valeurs observées chez des sujets en bonne santé. Aucun ajustement de la dose n'est donc recommandé.

Patients atteints d'HBP – Chez des patients atteints d'HBP ayant reçu des doses uniques ou multiples de 20 mg de tadalafil, on n'a observé aucune différence significative sur le plan statistique quant à l'exposition au médicament (ASC et C_{max}) entre les personnes plus âgées (≥ 70 à 85 ans) et les sujets plus jeunes (≤ 60 ans). Aucune différence pertinente sur le plan clinique n'a été notée quant à l'exposition au tadalafil entre les patients atteints d'HBP et les sujets en bonne santé. Aucun ajustement de la dose n'est donc recommandé.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les comprimés à une température ambiante contrôlée entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

TEVA-TADALAFIL à 2,5 mg (pour administration unique quotidienne) : comprimés pelliculés jaunes à jaune pâle, ronds, à bords biseautés, unis d'un côté et portant la marque « 336 » de l'autre.

TEVA-TADALAFIL à 5 mg (pour administration unique quotidienne) : comprimés pelliculés jaunes, en forme d'amande, à bords biseautés, unis d'un côté et portant la marque « L466 » de l'autre.

TEVA-TADALAFIL à 10 mg (pour administration « au besoin ») : comprimés pelliculés jaunes, en forme d'amande, à bords biseautés, unis d'un côté et portant la marque « L467 » de l'autre.

TEVA-TADALAFIL à 20 mg (pour administration « au besoin ») : comprimés pelliculés jaunes, en forme d'amande, à bords biseautés, unis d'un côté et portant la marque « L468 » de l'autre.

Chaque comprimé renferme 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ou 20 mg de tadalafil, ainsi que les excipients suivants : croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer, polyéthylèneglycol, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc.

Présentation

TEVA-TADALAFIL à 2,5 mg (pour administration unique quotidienne) : plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

TEVA-TADALAFIL à 5 mg (pour administration unique quotidienne) : flacons de 100 comprimés et plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

TEVA-TADALAFIL à 10 mg (pour administration « *au besoin* ») : flacons de 100 comprimés et plaquettes alvéolées de 4 comprimés.

TEVA-TADALAFIL à 20 mg (pour administration « *au besoin* ») : flacons de 100 comprimés et plaquettes alvéolées de 4 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

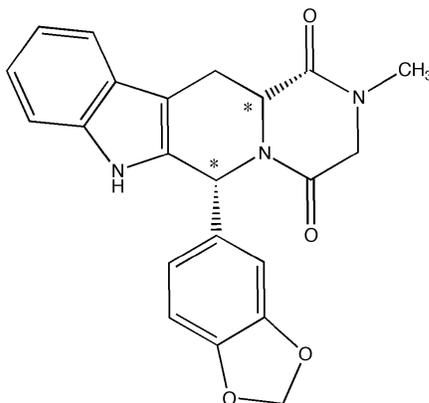
Dénomination commune : Tadalafil

Dénomination systématique : (6R,12aR)-6-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-méthylpyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione

Formule moléculaire : C₂₂H₁₉N₃O₄

Masse moléculaire : 389,40 g/mol

Formule développée :



* Deux atomes de carbone chiraux

Description :

Le tadalafil est entièrement soluble dans le diméthylsulfoxyde, légèrement soluble dans l'acétone et le chlorure de méthylène, très légèrement soluble dans l'éthanol et presque insoluble dans l'eau, l'acide chlorhydrique (1,1-0,1 N), un tampon d'acétate USP (pH 4,5), un tampon de phosphate USP (pH 6,8) et un tampon de phosphate USP (pH 7,5).

ESSAIS CLINIQUES

ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Une étude de biodisponibilité croisée, à répartition aléatoire, comprenant deux traitements administrés en deux périodes et deux séquences a été menée afin de comparer l'administration d'une dose unique des comprimés TEVA-TADALAFIL à 2,5 mg (Teva Canada Limitée) et des comprimés Cialis® à 2,5 mg (Eli Lilly Canada Inc.) chez 23 hommes en bonne santé à jeun.

Tadalafil (1 × 2,5 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Produit à l'essai*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (IC _{90%})
ASC _T (ng•h/mL)	1 066,4 1 109,4 (26,8)	1 084,62 1 116,8 (21)	98,3	91,0-106,2
ASC _I (ng/mL)	1 188,1 1 254,7 (32,1)	1 208,7 1 261,1 (27,0)	98,3	90,6-106,7
C _{max} (ng/mL)	47,3 48,4 (21,5)	52,0 53,6 (23,5)	90,8	82,5-100,0
t _{max} [§] (h)	2,2 (51,6)	1,8 (81,3)		
t _{1/2} [§] (h)	21,5 (28,5)	21,7 (34,1)		

* Comprimés TEVA-TADALAFIL à 2,5 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

† Comprimés Cialis® à 2,5 mg (Eli Lilly Canada Inc., Canada) achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Une étude de biodisponibilité croisée, à répartition aléatoire, comprenant deux traitements administrés en deux périodes et deux séquences a été menée afin de comparer l'administration d'une dose unique des comprimés TEVA-TADALAFIL à 20 mg (Teva Canada Limitée) et des comprimés Cialis® à 20 mg (Eli Lilly Canada Inc.) chez 33 hommes en bonne santé à jeun.

Tadalafil (1 × 20 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Produit à l'essai*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (IC ₉₀ %)
ASC _T (ng•h/mL)	9 174,9 9 449,9 (25,1)	9 629,0 9 881,3 (23,5)	95,2	89,9-101,0
ASC _I (ng•h/mL)	11 148,6 11 768,1 (34,0)	11 771,9 12 667,6 (46,9)	94,7	88,4-101,3
C _{max} (ng/mL)	348,0 357,0 (23,1)	369,9 376,8 (19,9)	94,0	87,5-100,9
t _{max} [§] (h)	3,3 (32,0)	2,8 (36,2)		
t _{1/2} [§] (h)	28,4 (39,4)	30,4 (83,1)		

* Comprimés TEVA-TADALAFIL à 20 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

† Comprimés Cialis® à 20 mg (Eli Lilly Canada Inc., Canada) achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Essais cliniques déterminants sur l'administration de tadalafil « au besoin » dans le traitement de la DÉ

Plan des études – Le tadalafil a été étudié chez des patients atteints de DÉ dans le cadre de 5 études à répartition aléatoire, à double insu, contrôlées par placebo, de 12 à 24 semaines, sur l'efficacité (N = 1112). Les patients prenaient du tadalafil au besoin, mais pas plus d'une fois par jour. Ces études ont été menées auprès de patients de 21 à 82 ans atteints de DÉ légère, modérée ou grave, d'origine organique, psychogène ou mixte, qui présentaient des troubles concomitants comme le diabète et les maladies cardiovasculaires, y compris l'hypertension. Une autre étude sur l'efficacité primaire a été menée auprès de patients diabétiques atteints de DÉ.

Les patients devaient présenter une dysfonction érectile (soit un changement soutenu de la qualité des érections réduisant la satisfaction des patients à l'égard des rapports sexuels) depuis au moins 3 mois. La plupart des patients (90 %) avaient une DÉ depuis plus d'un an. Le chercheur devait poser un diagnostic clinique de DÉ chez ces patients. Chez environ 5 % des patients ayant participé aux essais déterminants, le score du domaine de la fonction érectile du questionnaire IIEF avant le traitement était dans la gamme correspondant à l'absence de DÉ (soit ≥ 26). Ces patients étaient répartis comme suit entre les divers groupes : placebo : 5,3 %, tadalafil à 10 mg : 5,1 % et tadalafil à 20 mg : 4,2 %. Voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour la liste des maladies cardiovasculaires spécifiques qui excluaient les patients des essais cliniques. Les patients ayant une insuffisance rénale importante ont également été exclus de ces essais déterminants.

Divers outils ont été utilisés pour évaluer l'effet du tadalafil sur la fonction érectile, y compris le questionnaire IIEF (*International Index of Erectile Function*, y compris la version du MAPI) le profil des rapports sexuels (*Sexual Encounter Profile* ou SEP) et une question d'évaluation globale. Les principaux critères d'évaluation de ces études étaient le domaine de la fonction érectile du questionnaire IIEF et les questions 2 et 3 du questionnaire SEP.

Le questionnaire IIEF est un questionnaire de rappel qui a été administré à la fin d'une période initiale sans traitement puis aux visites de suivi après la répartition aléatoire. La gravité de la DÉ était déterminée d'après une modification globale de l'échelle de Cappelleri, comme suit : pas de DÉ (26-30), DÉ légère (17-25), DÉ modérée (11-16) et DÉ grave (1-10) (voir Références : Cappelleri JC, Rosen RC, *et al.*).

Les patients ont pris des notes sur toutes les tentatives de rapports sexuels au cours des études dans le carnet SEP. Les 2^e et 3^e questions de ce questionnaire étaient les suivantes : « *Avez-vous réussi à insérer votre pénis dans le vagin de votre partenaire?* » et « *Votre érection a-t-elle duré assez longtemps pour que vous réussissiez à avoir un rapport sexuel?* ».

Les critères d'évaluation secondaires portaient sur la satisfaction du patient à l'égard des rapports sexuels et à l'égard de sa vie/de ses relations sexuelles dans l'ensemble. Ils ont été évalués au moyen d'une question d'évaluation globale et des questions 4 et 5 du questionnaire SEP. La question d'évaluation globale était la suivante : « *Le traitement que vous prenez depuis le début de l'étude a-t-il amélioré vos érections?* ». Les questions 4 et 5 du questionnaire SEP étaient : « *Étiez-vous satisfait de la rigidité de votre érection?* » et « *Dans l'ensemble, étiez-vous satisfait de cette expérience sexuelle?* ». Au cours de 3 des 5 études primaires, les partenaires ont aussi tenu un carnet SEP qui comportait une question sur la satisfaction de la partenaire à l'égard du rapport sexuel.

Résultats des études – Selon une analyse intégrée des résultats de 5 études, l'amélioration moyenne par rapport au départ du domaine de la fonction érectile du questionnaire IIEF a été significativement plus marquée d'un point de vue statistique avec le tadalafil à 10 mg et à 20 mg qu'avec le placebo. À la fin des études, le score du domaine de la fonction érectile du questionnaire IIEF était de 21,1 chez les patients ayant reçu du tadalafil à 10 mg, de 23,9 chez ceux ayant reçu du tadalafil à 20 mg et de 15,1 chez ceux ayant reçu le placebo. Ces valeurs correspondent à des variations moyennes par rapport au départ de 6,5, 7,9 et 0,6, respectivement (tableau 5).

Tableau 5. Résumé des variables d'efficacité au cours des essais cliniques déterminants sur le tadalafil

Variables d'efficacité	Placebo (N = 308)		Tadalafil à 10 mg (N = 321)		Tadalafil à 20 mg (N = 258)	
	Fin	Changement	Fin	Changement	Fin	Changement
<u>IIEF, score moyen</u>						
Score du domaine de la fonction érectile	15,1	0,6	21,1	6,5*	23,9	7,9*
Score du domaine de la satisfaction globale	5,2	0,5	6,7	1,8*	7,4	2,4*
<u>Carnet SEP, moyenne des réponses affirmatives par patient (%)</u>						
Question 2 (pénétration vaginale)	48 %	2,0 %	73 %	24 %*	80 %	27 %*
Question 3 (rapport sexuel réussi)	31 %	6,0 %	58 %	34 %*	70 %	39 %*

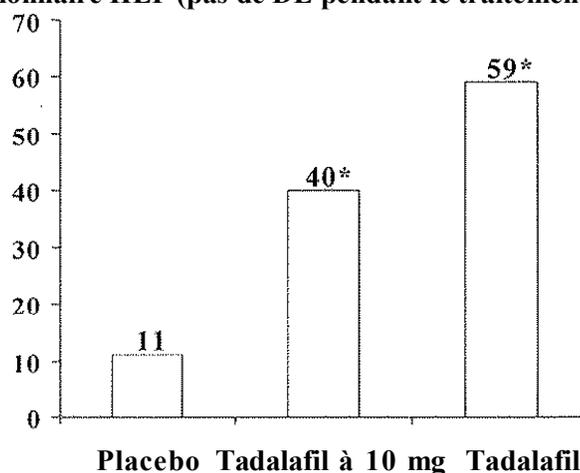
* $p < 0,001$ (Les comparaisons par paires entre le placebo et chaque traitement ont été ajustées par la méthode de Dunnett).

IIEF : *International Index of Erectile Function*; SEP : *Sexual Encounter Profile*.

Les scores maximums des domaines de la fonction érectile et de la satisfaction globale du questionnaire IIEF étaient respectivement de 30 et 10.

Le tadalafil a aussi produit une amélioration statistiquement significative de la fonction érectile, selon le pourcentage de patients chez qui le score du domaine de la fonction érectile de l'échelle IIEF était normal ($FE \geq 26$) à la fin de l'étude. Au cours des 5 études sur l'efficacité primaire menées auprès de patients dont le score du domaine de la fonction érectile du questionnaire IIEF était inférieur à 26 au départ, la fonction érectile s'est normalisée pendant le traitement chez un pourcentage significativement plus élevé de patients traités par tadalafil à 10 mg ou à 20 mg que de patients prenant le placebo (figure 1).

Pourcentage de patients ayant obtenu un score de 26 à 30 pour le domaine de la fonction érectile du questionnaire IIEF (pas de DÉ pendant le traitement)



† Scores du domaine de la fonction érectile (sommés des scores pour les questions 1 à 5 et 15 du IIEF)
* $p < 0,001$ p/r au placebo

Figure 1. Pourcentage de patients chez qui la fonction érectile s'est normalisée au cours des essais cliniques déterminants sur le tadalafil

Confiance et satisfaction sexuelle des patients – Le questionnaire IIEF permet aussi d'évaluer jusqu'à quel point les patients ont confiance qu'ils peuvent obtenir et maintenir une érection suffisante pour avoir des rapports sexuels (question 15). Au cours de chacune des études, le tadalafil a produit une amélioration statistiquement significative de la confiance des patients. L'analyse des domaines de la satisfaction à l'égard des rapports sexuels et de la satisfaction globale du questionnaire IIEF a révélé qu'au cours de chacune des études, le traitement par tadalafil a produit une amélioration statistiquement significative de la satisfaction sexuelle, selon les scores pour les deux domaines. De plus, le tadalafil a produit une augmentation du pourcentage de rapports sexuels ayant été satisfaisants pour le patient et son/sa partenaire.

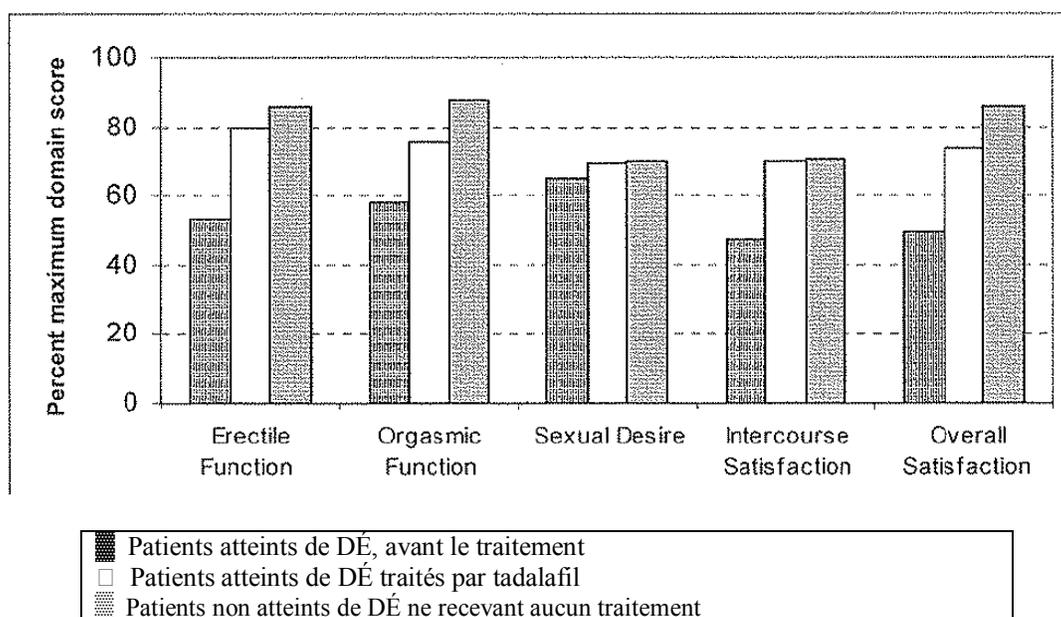
Le tableau 6 et la figure 2 présentent les scores moyens au départ et à la fin des essais chez les patients traités par tadalafil à 20 mg au cours des essais sur l'efficacité primaire ainsi que les scores

moyens obtenus chez un groupe de témoins d'âge semblable non atteints de DÉ pour chacun des cinq domaines du questionnaire IIEF.

Tableau 6. Résumé des scores des domaines du questionnaire IIEF au cours des études contrôlées par placebo sur le tadalafil

Domaine du questionnaire IIEF	Score maximum du domaine	Tadalafil à 20 mg		Scores moyens, hommes non traités sans DÉ*
		Score moyen au départ	Score moyen à la fin de l'étude	
Fonction érectile	30	16,0	23,9	25,8
Fonction orgasmique	10	5,8	7,6	8,8
Désir sexuel	10	6,5	6,9	7,0
Satisfaction à l'égard des rapports sexuels	15	7,1	10,5	10,6
Satisfaction globale	10	5,0	7,4	8,6

* Source des données du groupe témoin : Rosen RC, *et al. Urology* 1997;49(6):822-830.



Source des données du groupe témoin : Rosen RC, *et al. Urology* 1997;49(6):822-830.

Figure 2. Effet du tadalafil à 20 mg sur les domaines de la fonction sexuelle masculine du questionnaire IIEF

Des améliorations semblables par rapport au placebo ont été observées pour les deux autres critères d'évaluation principaux des résultats (questions 2 et 3 du questionnaire SEP; voir tableau 5 ci-dessus).

Selon le carnet SEP (*Sexual Encounter Profile*), le tadalafil a produit une amélioration statistiquement significative de la capacité des patients à obtenir une érection suffisante pour la pénétration vaginale et à maintenir une érection permettant un rapport sexuel réussi. Au cours des études sur l'efficacité primaire, 75 % des tentatives de rapports sexuels ont été réussies chez les patients traités par tadalafil à 20 mg et 61 % chez les patients traités par tadalafil à 10 mg, par rapport à 32 % chez les patients qui prenaient le placebo ($p < 0,001$). Ces constatations ont été confirmées par les réponses des partenaires aux questions du questionnaire SEP). Le tadalafil a aussi considérablement amélioré la satisfaction à l'égard de la rigidité des érections selon le questionnaire SEP-Q4 (changement moyen : placebo : 10 %, tadalafil à 10 mg : 37 %, tadalafil à 20 mg : 49 %; $p < 0,001$ par rapport au placebo pour les deux doses de tadalafil).

Au cours des études sur l'efficacité primaire, le tadalafil à 10 mg ou à 20 mg a amélioré les érections par rapport au placebo selon la question d'évaluation globale (figure 3).

Amélioration des érections selon la question d'évaluation globale

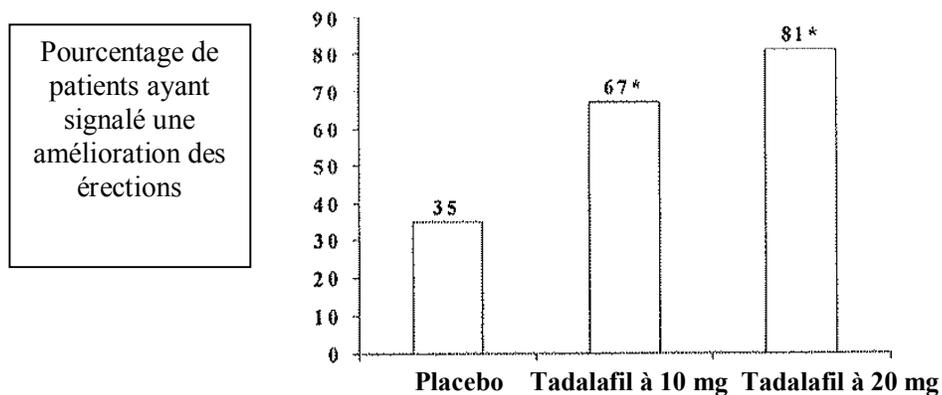


Figure 3. Pourcentage de patients chez qui les érections se sont améliorées au cours des essais cliniques déterminants sur le tadalafil

De plus, par rapport au placebo, le tadalafil à 10 mg ou à 20 mg a amélioré les érections chez les patients présentant une DÉ quelle qu'en soit la gravité (figure 4).

Amélioration des érections selon la question d'évaluation globale en fonction de la gravité

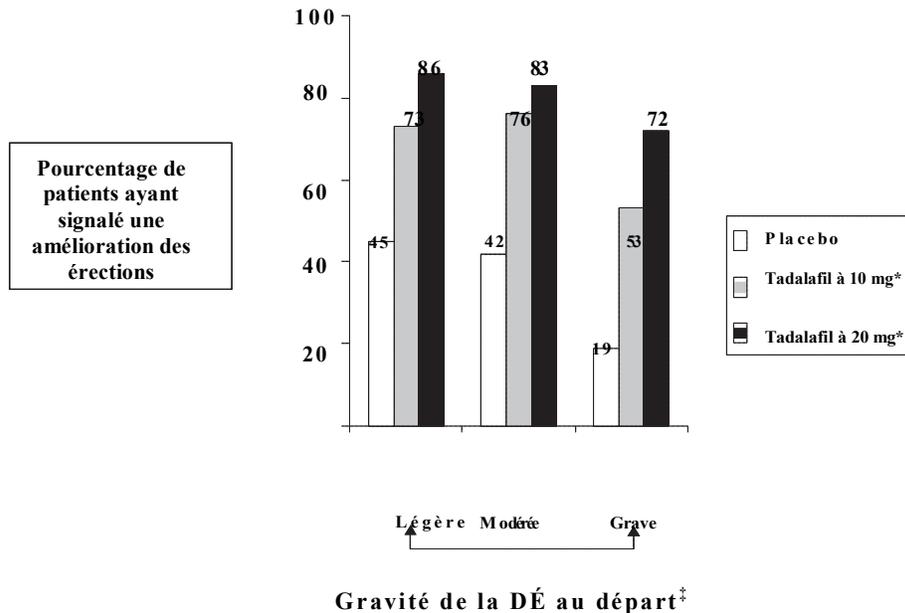


Figure 4. Pourcentage de patients chez qui les érections se sont améliorées en fonction de la gravité de la DÉ au départ au cours des essais cliniques déterminants sur le tadalafil

Efficacité chez les patients diabétiques ayant une DÉ

Le tadalafil est efficace pour le traitement de la DÉ chez les patients atteints de diabète. Des patients diabétiques (N = 451) ont participé aux 5 études sur l'efficacité primaire menées auprès de patients atteints de DÉ et à l'étude menée spécifiquement pour évaluer l'efficacité du tadalafil chez des patients atteints de DÉ et de diabète de type 1 ou de type 2. Le tadalafil a produit une amélioration statistiquement significative de la fonction érectile, de la capacité à avoir des rapports sexuels réussis et de la satisfaction sexuelle. Au cours de ces études, 68 % des patients diabétiques traités par tadalafil à 20 mg et 59 % de ceux traités par tadalafil à 10 mg ont signalé une amélioration des érections selon la réponse à la question d'évaluation globale, par rapport à 29 % des patients qui prenaient un placebo ($p < 0,001$ pour chaque dose par rapport au placebo). L'amélioration moyenne par rapport au départ du score du domaine de la fonction érectile du questionnaire IIEF et le pourcentage de réponses affirmatives aux questions 2 et 3 du questionnaire SEP ont été significativement supérieurs d'un point de vue statistique avec le tadalafil à 10 mg et à 20 mg par rapport au placebo (tableau 7).

Tableau 7. Résumé des variables d'efficacité primaire chez les patients diabétiques au cours des essais cliniques déterminants sur le tadalafil

Variables d'efficacité	Placebo (N = 141)		Tadalafil à 10 mg (N = 142)		Tadalafil à 20 mg (N = 119)	
	Fin	Changement	Fin	Changement	Fin	Changement
<i>IIEF, score moyen</i>						
Score du domaine de la fonction érectile	12,6	0,4	19,1	6,1*	19,6	7,4*
Score du domaine de la satisfaction globale	4,9	0,3	6,2	1,6*	6,2	1,8*
<i>Carnet SEP, moyenne des réponses affirmatives par patient (%)</i>						
Question 2 (pénétration vaginale)	30 %	-3,0 %	60 %	23 %*	59 %	26 %*
Question 3 (rapport sexuel réussi)	19 %	1,0 %	48 %	30 %*	48 %	32 %*

* $p < 0,001$ (Les comparaisons par paires entre le placebo et chaque traitement ont été ajustées par la méthode de Dunnett.)

IIEF : *International Index of Erectile Function*; SEP : *Sexual Encounter Profile*.

Les scores maximums des domaines de la fonction érectile et de la satisfaction globale du questionnaire IIEF étaient respectivement de 30 et 10.

Efficacité chez les patients qui ont présenté une DÉ après une prostatectomie radicale

Le tadalafil a été efficace dans le traitement des patients qui ont présenté une DÉ après une prostatectomie radicale avec préservation bilatérale des nerfs. Au cours d'une étude à double insu, contrôlée par placebo menée chez ces patients (N = 303), le tadalafil à 20 mg a affiché une amélioration cliniquement importante et statistiquement significative de la fonction érectile ($p < 0,001$), telle que mesurée à l'aide du domaine de la fonction érectile (FE) du questionnaire IIEF et des questions 2 et 3 du carnet SEP. L'efficacité de doses inférieures à 20 mg n'a pas été évaluée chez cette population.

Période d'efficacité

Une étude a été menée pour évaluer le délai d'action du tadalafil à 10 mg et à 20 mg. Le principal critère d'évaluation de cette étude était le moment le plus rapproché de la prise du médicament où il y avait une différence statistiquement significative entre le tadalafil et le placebo pour ce qui est du pourcentage de tentatives réussies de rapports sexuels. Il y a eu une différence statistiquement significative entre les patients prenant le tadalafil à 20 mg et ceux prenant le placebo après 16 minutes.

Au cours d'un essai clinique mené pour déterminer la durée d'efficacité du tadalafil, le pourcentage de tentatives réussies de rapports sexuels environ 24 heures (de 22 à 26 heures) après la prise du médicament a été significativement plus élevé d'un point de vue statistique chez les patients traités par tadalafil à 10 mg ou à 20 mg que chez ceux qui prenaient le placebo (56 % et 67 % p/r à 42 %, respectivement). De plus, le pourcentage de tentatives réussies de rapports sexuels environ 36 heures (de 33 à 39 heures) après la prise du médicament a été significativement plus élevé d'un point de vue statistique chez les patients traités par tadalafil à 10 mg ou à 20 mg que chez ceux qui prenaient le placebo (56 % et 62 % p/r à 33 %, respectivement). Au cours de cet essai, les patients ont fait jusqu'à 4 tentatives de rapports sexuels admissibles. Chez 82 % des patients traités par tadalafil à 20 mg qui ont fait au moins une tentative admissible (sur un maximum de 4) 24 heures après la prise du médicament et chez 76 % des patients traités par

tadalafil à 20 mg qui ont fait au moins une tentative admissible 36 heures après la prise du médicament, au moins une des tentatives de rapports sexuels était réussie.

L'analyse des réponses à la question 3 du questionnaire SEP obtenues au cours des études sur l'efficacité contrôlées par placebo menées auprès de patients atteints de DÉ démontre que le tadalafil à 10 mg et à 20 mg est efficace de 30 minutes à 36 heures après la prise de la dose. Au cours des 12 semaines de traitement par tadalafil à 10 mg ou 20 mg, 50 % des hommes avaient tenté d'avoir des relations sexuelles 12 à 24 heures après la prise de la dose à une ou à plusieurs occasions, et 33 % l'avaient fait 24 à 36 heures après la prise de la dose. Le pourcentage moyen de réponses affirmatives à la question 3 du SEP pour les tentatives faites 12 à 24 heures et 24 à 36 heures après la prise de la dose était significativement supérieur ($p < 0,001$) dans les groupes tadalafil à 10 mg et à 20 mg que dans le groupe placebo.

D'autres données sur le délai et la durée d'action ont été obtenues au cours d'un essai contrôlé par placebo où la pléthysmographie pénienne a été utilisée pour évaluer l'efficacité du tadalafil à 10 mg dans les 60 minutes suivant la prise du médicament et 24 heures après la prise de la dose chez des hommes atteints de DÉ. La proportion de patients chez qui la rigidité pénienne a été de 55 % ou plus (rigidité permettant la pénétration vaginale) pendant au moins 3 minutes consécutives a été évaluée toutes les 15 minutes jusqu'à 60 minutes après la prise du médicament (tableau 8). La proportion de patients ayant obtenu ce degré de rigidité était significativement plus importante qu'avec le placebo après 45 minutes ($p = 0,034$). Le tadalafil à 10 mg a aussi produit une augmentation significative de la proportion de patients qui répondaient au traitement 24 heures après la dose (58,5 % des patients traités par tadalafil à 10 mg par rapport à 7,3 % de ceux prenant le placebo, $p < 0,001$).

Tableau 8. Étude sur la pléthysmographie pénienne chez des sujets ayant pris du tadalafil à 10 mg : sujets obtenant une rigidité pénienne ≥ 55 % pendant au moins 3 minutes consécutives

Temps écoulé après la prise du médicament (minutes)	Proportion de patients répondant au traitement	
	Placebo (N = 41) n (%)	Tadalafil à 10 mg (N = 41) n (%)
15	4 (9,8)	8 (19,5)
30	6 (14,6)	12 (29,3)
45	8 (19,5)	17 (41,5)*
60	8 (19,5)	20 (48,8)*

* $p < 0,05$ par rapport au placebo

Innocuité cardiovasculaire

Un tour d'horizon des cinq études de phase 3 contrôlées par placebo qui comprenaient l'enregistrement d'un électrocardiogramme à la fin de l'étude a démontré que le tadalafil n'a aucun effet cliniquement important sur l'intervalle QT. En outre, les taux de morbidité et de mortalité attribuables à des réactions cardiovasculaires graves n'ont pas été plus élevés chez les hommes atteints de DÉ prenant du tadalafil que dans la population générale d'hommes atteints de DÉ. Lors d'une analyse rétrospective des résultats d'essais cliniques ouverts contrôlés par placebo portant sur 12 487 patients traités par tadalafil (5 771 années-patients d'exposition) et 2 047 patients sous placebo (460 années-patients d'exposition), le taux d'incidence d'infarctus du myocarde et d'autres effets indésirables cardiovasculaires survenant au cours du traitement n'a pas été plus élevé que prévu chez les hommes traités par tadalafil que dans une population témoin

appariée. Toutefois, comme tous les inhibiteurs de la PDE5, le tadalafil ne doit pas être administré en association avec un dérivé nitré (voir CONTRE-INDICATIONS).

Efficacité de l'administration unique quotidienne de tadalafil à 2,5 mg et à 5 mg chez les patients atteints de DÉ

L'administration unique quotidienne de tadalafil a été évalué lors de 3 essais cliniques contrôlés par placebo portant sur 853 patients d'origines ethniques et d'âges (de 21 à 82 ans) divers, atteints de DÉ à divers degrés (légère, modérée, grave), de causes diverses, et ayant de multiples troubles concomitants, y compris le diabète, l'hypertension et d'autres troubles cardiovasculaires. Deux de ces études portaient sur la population générale de patients atteints de DÉ, et une autre, sur des patients atteints de DÉ et de diabète de type 1 ou de type 2.

Dans les 3 essais, le tadalafil a affiché une amélioration cliniquement importante et statistiquement significative de la fonction érectile, telle que mesurée à l'aide du domaine de la fonction érectile (FE) du questionnaire IIEF et des questions 2 et 3 du carnet SEP. Dans les deux études d'efficacité primaire portant sur la population générale de patients atteints de DÉ, 81 % des patients ont signalé que le tadalafil à 5 mg pris une fois par jour améliorerait leurs érections par rapport à 29 % des patients prenant le placebo. Le pourcentage de tentatives de rapport sexuel réussies était de 66 % dans le groupe tadalafil à 5 mg par rapport à 36 % dans le groupe placebo. Les patients atteints de DÉ, quelle qu'en soit la gravité, ont signalé une amélioration de la fonction érectile avec le tadalafil pour administration unique quotidienne sur la période de 24 heures entre les doses. L'effet thérapeutique du tadalafil n'a pas diminué avec le temps.

Tableau 9. Variables d'efficacité primaire de l'administration unique quotidienne de tadalafil : essais sur la population générale

Variables d'efficacité	Placebo (N = 148)		Tadalafil à 2,5 mg (N = 96)		Tadalafil à 5 mg (N = 206)	
	Fin	Changement	Fin	Changement	Fin	Changement
<i>IIEF, score moyen</i>						
Score du domaine de la fonction érectile	14,9	1,3	19,2	6,2*	21,9	8,6*
<i>Carnet SEP, moyenne des réponses affirmatives par patient (%)</i>						
Question 2 (pénétration vaginale)	50,4 %	6,5 %	64,9 %	23,9 %*	75,4 %	31,7 %*
Question 3 (rapport sexuel réussi)	32,9 %	10,5 %	50,2 %	31,4 %*	62,4 %	40,6 %*

* $p < 0,001$ par rapport au placebo selon les modèles ANCOVA. (Les comparaisons par paires entre le placebo et chaque traitement ont été ajustées par la méthode de Dunnett.)

IIEF : *International Index of Erectile Function*; SEP : *Sexual Encounter Profile*.

Le score maximum du domaine de la fonction érectile du questionnaire IIEF est 30.

Tableau 10. Variables d'efficacité primaire de l'administration quotidienne de tadalafil : essais sur les patients diabétiques

Variables d'efficacité	Placebo (N = 100)		Tadalafil à 2,5 mg (N = 100)		Tadalafil à 5 mg (N = 98)	
	Fin	Changement	Fin	Changement	Fin	Changement
<i>IIEF, score moyen</i>						
Score du domaine de la fonction érectile	14,7	1,3	18,3	4,8*	17,2	4,5*
<i>Carnet SEP, moyenne des réponses affirmatives par patient (%)</i>						
Question 2 (pénétration vaginale)	43,0 %	5,3 %	62,3 %	20,5 %*	61,1 %	28,9 %*
Question 3 (rapport sexuel réussi)	28,2 %	8,2 %	46,0 %	25,9 %*	41,1 %	25,0 %*

* $p < 0,001$ par rapport au placebo selon les modèles ANCOVA. (Les comparaisons par paires entre le placebo et chaque traitement ont été ajustées par la méthode de Dunnett.)

IIEF : *International Index of Erectile Function*; SEP : *Sexual Encounter Profile*.

Le score maximum du domaine de la fonction érectile du questionnaire IIEF est 30.

Administration quotidienne de tadalafil à 5 mg chez les patients atteints d'HBP ou de DÉ/HBP

L'efficacité et l'innocuité de l'administration quotidienne de tadalafil dans le traitement des signes et des symptômes de l'HBP ont été évaluées dans 3 études internationales à répartition aléatoire menées à double insu, en mode parallèle et contrôlées par placebo, d'une durée de 12 semaines. Deux de ces études portaient sur des hommes atteints d'HBP, et l'autre, sur des hommes atteints de DÉ et d'HBP. Une autre étude menée auprès d'hommes atteints d'HBP comprenait un traitement de référence actif.

Résultats sur l'efficacité chez les patients atteints d'HBP

Dans la première étude (LVHG, étude 1), 1058 patients ont été répartis au hasard pour recevoir du tadalafil à 2,5 mg, à 5 mg, à 10 mg ou à 20 mg une fois par jour ou un placebo. Dans la deuxième étude (LVHJ, étude 2), 325 patients ont été répartis au hasard entre les groupes tadalafil à 5 mg une fois par jour ou placebo. Les patients atteints d'affections concomitantes telles que le diabète, l'hypertension ou une autre maladie cardiovasculaire étaient admissibles à l'étude. Parmi l'ensemble de la population, 87 % des sujets étaient de race blanche, 2 %, de race noire, 11 %, d'une autre race; 15 % des patients étaient d'origine ethnique hispanique.

Le principal paramètre d'efficacité dans ces deux études visant à évaluer l'effet du tadalafil sur les signes et les symptômes de l'HBP était le score au questionnaire IPSS (*International Prostate Symptom Score* – un questionnaire portant sur les quatre dernières semaines écoulées) au début et à la fin de la période placebo préliminaire, puis lors des visites de suivi ayant eu lieu après la répartition aléatoire. Le questionnaire IPSS évalue la gravité des symptômes irritants (fréquence et urgence des mictions, nycturie) et obstructifs (évacuation incomplète, arrêt et reprise, faiblesse du jet mictionnel et effort de miction), à l'aide de scores allant de 0 à 35; un score plus élevé correspond à une gravité accrue. L'indice des effets de l'HBP, qui évalue les répercussions des problèmes urinaires sur la santé globale et les activités, ainsi que le débit urinaire maximal (Q_{max}), une mesure objective du débit urinaire, ont également été évalués dans ces études.

Les résultats pour les patients atteints d'HBP présentant des symptômes modérés ou graves, ayant un âge moyen de 63,2 ans (min.-max. : 44-87 ans), et ayant reçu le tadalafil à 5 mg une fois par

jour ou un placebo (N = 747) dans les études 1 et 2, sont présentés au tableau 11 et dans les figures 5 et 6.

Dans chacune de ces deux études, l'administration unquotidienne de tadalafil à 5 mg a entraîné une amélioration significative sur le plan statistique du score IPSS total, comparativement au placebo. Une amélioration du score IPSS total moyen a été observée dès la première évaluation prévue, et s'est maintenue pendant les 12 semaines de la période à double insu. Le traitement s'est avéré sûr et bien toléré pendant toute la phase de prolongation ouverte additionnelle d'une durée de 1 an.

Tableau 11. Variations du score IPSS moyen chez les patients atteints d'HBP dans deux études sur l'administration unquotidienne de tadalafil

Score IPSS total	Étude 1			Étude 2		
	Placebo (N = 210)	Tadalafil à 5 mg (N = 212)	<i>p</i>	Placebo (N = 164)	Tadalafil à 5 mg (N = 161)	<i>p</i>
Début de l'étude	17,1	17,3		16,6	17,1	
Variation entre le début de l'étude et la semaine 12	-2,1	-4,7	< 0,001	-3,6	-5,6	0,004

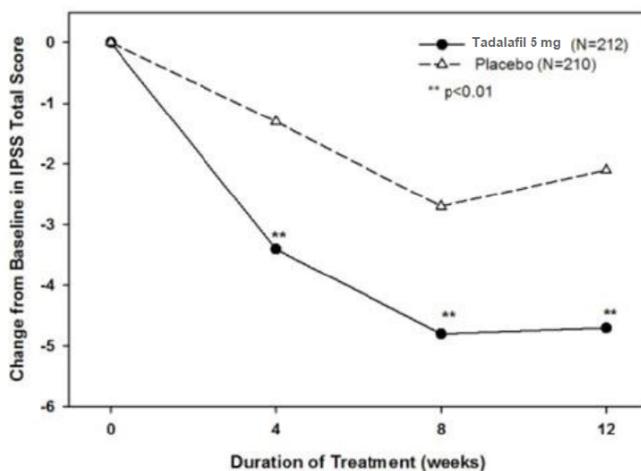


Figure 5. Variations du score IPSS moyen chez les patients atteints d'HBP à chacune des visites de l'étude 1

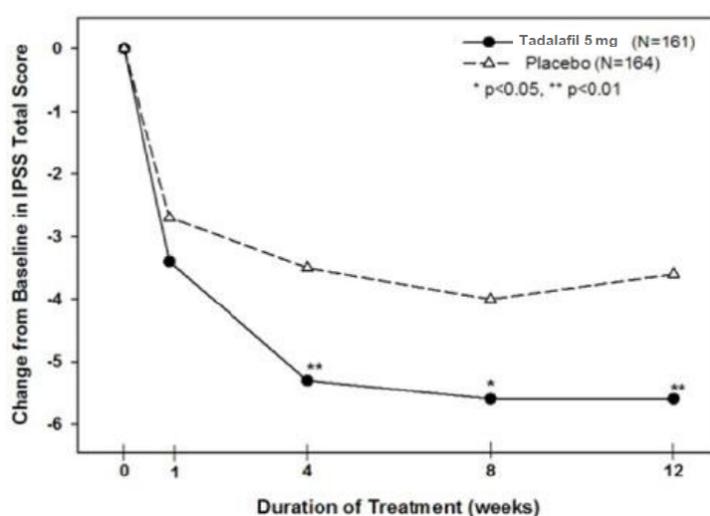


Figure 6. Variations du score IPSS moyen chez les patients atteints d’HBP à chacune des visites de l’étude 2

Dans les études 1 et 2, le Q_{\max} moyen a augmenté par rapport au début de l’étude autant dans les groupes recevant le tadalafil que dans les groupes placebo (*étude 1* – tadalafil à 5 mg : 1,6 mL/s, placebo : 1,2 mL/s; *étude 2* – tadalafil à 5 mg : 1,6 mL/s, placebo : 1,1 mL/s); toutefois, ces variations n’ont pas été significativement différentes entre les groupes. L’indice des effets de l’HBP constituait un des paramètres secondaires de l’efficacité évalués dans les études 1 et 2. Dans les deux études, l’administration unique quotidienne de tadalafil à 5 mg a amélioré l’indice des effets de l’HBP entre le début et la fin de l’étude (*étude 1* : $p = 0,016$; *étude 2* : $p = 0,057$).

Une étude contrôlée par placebo de 12 semaines menée auprès d’hommes atteints d’HBP, et dans laquelle la tamsulosine à 0,4 mg/jour était utilisée à titre de médicament actif de référence (LVID, étude 3) a permis de confirmer les résultats des études 1 et 2. Au total, 511 patients ont été répartis au hasard (172 dans le groupe placebo, 171 dans le groupe tadalafil à 5 mg et 168 dans le groupe tamsulosine à 0,4 mg).

À la fin des 12 semaines de traitement, les patients traités par l’administration unique quotidienne de tadalafil ont présenté une amélioration significative sur le plan statistique du score IPSS total par rapport au départ, comparativement aux sujets du groupe placebo ($p = 0,001$); une telle amélioration comparativement au placebo a également été observée chez les patients du groupe tamsulosine ($p = 0,023$). On a observé des améliorations significatives sur le plan statistique de l’indice des effets de l’HBP, un paramètre secondaire clé de l’efficacité, dans les groupes tadalafil pour administration unique quotidienne ($p = 0,003$) et tamsulosine ($p = 0,026$), comparativement au placebo. Des améliorations du Q_{\max} ont également été notées entre le début et la fin de l’étude dans les groupes tadalafil pour administration unique quotidienne ($p = 0,009$) et tamsulosine ($p = 0,014$), comparativement au placebo.

Résultats sur l’efficacité chez les patients atteints de DÉ et d’HBP

Même si les patients atteints de DÉ n’ont pas été exclus des études sur l’efficacité et l’innocuité du médicament dans l’HBP (*études 1 et 2*), une étude portait précisément sur l’efficacité et l’innocuité

de l'administration unique quotidienne de tadalafil chez les hommes atteints de DÉ et d'HBP (LVHR, étude 4).

L'efficacité et l'innocuité de l'administration unique quotidienne de tadalafil dans le traitement de la DÉ et des signes et des symptômes de l'HBP ont été évaluées chez des patients atteints de ces deux troubles dans le cadre d'une étude internationale menée à double insu, en mode parallèle et contrôlée par placebo. Dans cette étude, 606 patients ont été répartis au hasard pour recevoir du tadalafil à 2,5 mg ou à 5 mg pour administration unique quotidienne, ou un placebo. La gravité de la DÉ allait de légère à grave, et celle de l'HBP, de modérée à grave. Les patients atteints d'affections concomitantes telles que le diabète, l'hypertension ou une autre maladie cardiovasculaire étaient admissibles à l'étude. Parmi l'ensemble des sujets, l'âge moyen était de 63 ans (min.-max. : 45-83 ans), et 93 % des sujets étaient de race blanche, 4 %, de race noire, 3 %, d'une autre race; 16 % des patients étaient d'origine ethnique hispanique.

Dans cette étude, les principaux paramètres d'évaluation étaient le score IPSS total et le score pour le domaine de la fonction érectile (FE) du questionnaire IIEF (*International Index of Erectile Function*). Les principaux paramètres secondaires de cette étude correspondaient à la question 3 du carnet SEP (*Sexual Encounter Profile – SEP3*) et à l'indice des effets de l'HBP. Le moment des activités sexuelles n'avait pas à être planifié en fonction de la prise de tadalafil.

Les résultats sur l'efficacité chez les patients atteints de DÉ et d'HBP ayant reçu du tadalafil à 5 mg pour administration unique quotidienne ou un placebo (N = 408) sont présentés aux tableaux 12 et 13, ainsi qu'à la figure 7.

L'administration unique quotidienne de tadalafil à 5 mg a entraîné des améliorations significatives sur le plan statistique du score IPSS total et du domaine FE du questionnaire IIEF, comparativement au placebo. Le tadalafil à 5 mg pour administration unique quotidienne a également entraîné une amélioration significative sur le plan statistique des principaux paramètres secondaires de l'efficacité (SEP3 et indice des effets de l'HBP). Le tadalafil à 2,5 mg n'a pas entraîné d'amélioration significative sur le plan statistique du score IPSS total, comparativement au placebo.

Tableau 12. Variations du score IPSS moyen et du domaine FE du questionnaire IIEF avec l'administration unique quotidienne de tadalafil à 5 mg chez les patients atteints de DÉ et d'HBP

	Placebo (N = 200)	Tadalafil à 5 mg (N = 208)	<i>p</i>
<u>Score IPSS total</u>			
Début de l'étude	18,2	18,5	
Variation entre le début de l'étude et la semaine 12	-3,8	-6,1	< 0,001
<u>Score – domaine FE (FE-IIEF)</u>			
Début de l'étude	15,7	16,5	
Fin de l'étude	17,6	22,9	
Variation entre le début de l'étude et la semaine 12	1,8	6,3	< 0,001

Tableau 13. Variations de l'indice des effets de l'HBP moyen et des réponses à la question 3 du carnet SEP avec l'administration unique quotidienne de tadalafil à 5 mg chez les patients atteints de DÉ et d'HBP

	Placebo (N = 200)	Tadalafil à 5 mg (N = 208)	<i>p</i>
Indice des effets de l'HBP			
Début de l'étude	6,0	5,6	
Variation entre le début de l'étude et la semaine 12	-1,2	-2,1	< 0,001
Rapport sexuel réussi (SEP3)			
Début de l'étude	36 %	43 %	
Fin de l'étude	48 %	72 %	
Variation entre le début de l'étude et la semaine 12	12 %	29 %	< 0,001

L'administration unique quotidienne de tadalafil a entraîné une amélioration du score IPSS total dès la première évaluation prévue (semaine 2), amélioration qui s'est maintenue pendant les 12 semaines du traitement (voir figure 7).

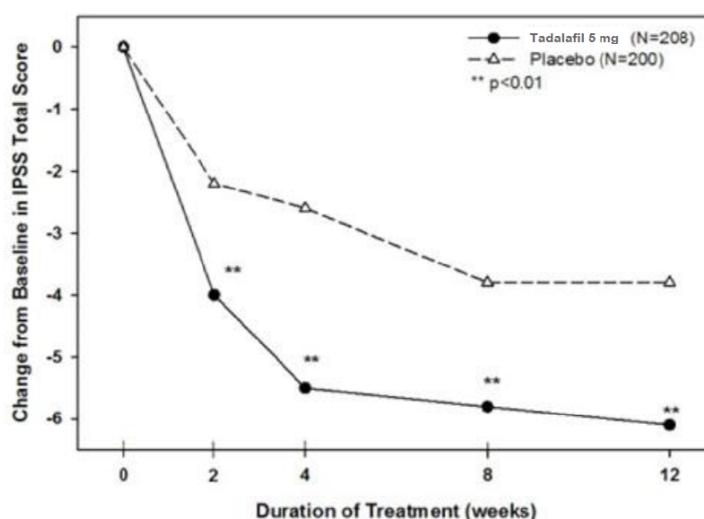


Figure 7 : Variations du score IPSS moyen chez les patients atteints de DÉ/HBP à chacune des visites de l'étude 4

Dans cette étude, l'effet de l'administration unique quotidienne de tadalafil à 5 mg sur le Q_{max} constituait un paramètre d'innocuité. Le Q_{max} moyen a augmenté par rapport au début de l'étude dans le groupe tadalafil et dans le groupe placebo (étude 4 – tadalafil à 5 mg : 1,6 mL/s, placebo : 1,2 mL/s); on n'observait toutefois pas de différence significative entre les groupes en ce qui concerne ces modifications.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Généralités

Les phosphodiésterases (PDE) sont une famille hétérogène d'enzymes dont la distribution et la fonction dans les différents tissus varient, mais qui ultimement hydrolysent les nucléotides cycliques, ce qui met fin à leur activité. Il existe 11 classes connues de phosphodiésterases, dont beaucoup ont des sous-types identifiés d'après leur structure et leur fonction. La phosphodiésterase de type 5 (PDE5) est une importante enzyme hydrolysante de la GMPc dans les muscles lisses vasculaires du pénis.

Pharmacocinétique

Le tadalafil a une demi-vie moyenne de 17,5 heures, et le délai médian d'obtention de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne est de 2 heures après la prise du médicament. Une évaluation de l'élimination et du métabolisme chez l'humain effectuée au moyen d'un radiotracteur indique que le tadalafil est bien absorbé (environ 36 % selon les seules données sur l'élimination urinaire et jusqu'à environ 81 % selon l'élimination urinaire et biliaire/fécale des métabolites). Sa demi-vie étant de 17,5 heures, la durée de la réponse au tadalafil est prolongée chez les patients.

Pharmacocinétique du tadalafil lors de l'administration unique quotidienne : L'absorption, la diffusion, le métabolisme et l'excrétion du tadalafil sont semblables, que l'administration soit unique quotidienne ou au besoin. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 jours lors de l'administration unique quotidienne de tadalafil, et l'exposition (ASC) est environ 1,6 fois supérieure à celle observée après l'administration d'une seule dose.

TOXICOLOGIE

Le tadalafil a été évalué au cours d'une série d'études de toxicologie exhaustive comprenant la détermination de la toxicologie génétique *in vitro* et *in vivo*, des études sur l'administration d'une seule dose tant par voie orale que par voie intraveineuse à des souris et à des rats, des études sur l'administration de doses répétées à des souris, des rats et des chiens, des études sur la reproduction et le développement chez des rats et des souris et des études sur le pouvoir carcinogène chez des rats et des souris.

On a constaté que le tadalafil avait une faible toxicité orale aiguë tant chez les souris que chez les rats, car des doses atteignant 2 000 mg/kg n'ont pas été mortelles et n'ont causé que des effets cliniques minimes (voir tableau 14). Des doses de tadalafil atteignant 800 mg/kg/jour ont été administrées chaque jour pendant 3 mois à des souris : aucun animal n'est mort et aucun effet lié au traitement n'a été observé (voir tableau 15). Chez des rats, au cours d'études de toxicité orale de 1 et 6 mois avec des doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour et d'une étude de 3 mois sur l'administration de doses atteignant 800 mg/kg/jour, il n'y a pas eu de mortalité liée au traitement ni d'effets cliniques corroboratifs. Au cours de ces études, les examens macroscopiques et histopathologiques n'ont pas mis en évidence d'effets importants sur le plan toxicologique.

Le tadalafil n'a pas été carcinogène chez des rats et des souris qui l'avaient reçu pendant 24 mois (voir tableau 16). Le tadalafil n'a pas eu de pouvoir mutagène ni génotoxique au cours de tests *in vitro* sur des cellules bactériennes et de mammifères et *in vitro* sur des lymphocytes humains, ainsi qu'au cours de tests du micronoyau *in vivo* chez le rat (voir tableau 17).

Il n'y a pas eu de signes de tératogénicité, d'embryotoxicité ni de fœtotoxicité chez des rates et des souris ayant reçu des doses de tadalafil atteignant 1 000 mg/kg/jour (voir tableau 18). Au cours d'une étude sur le développement pré- et postnatal chez la rate, la dose sans effet observé a été de 30 mg/kg/jour. Chez des rates gravides, l'ASC de la fraction libre calculée pour cette dose était d'environ 18 fois l'ASC produite chez l'humain par une dose de 20 mg.

Il n'y a pas eu d'altération de la fécondité chez les rats et les rates (tableau 18). Chez des chiens ayant reçu du tadalafil chaque jour pendant 6 à 12 mois à raison de 25 mg/kg/jour et plus, il y a eu des altérations de l'épithélium des tubes séminifères qui ont réduit la spermatogenèse chez certains animaux. Toutefois, au cours d'études contrôlées par placebo menées auprès d'hommes qui avaient pris du tadalafil à 10 mg ou à 20 mg chaque jour pendant 6 mois, le traitement n'a pas eu d'effets sur la concentration, la numération, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes.

TOXICITÉ AIGUË

Tableau 14. Résultats des études de toxicité aiguë sur l'administration d'une seule dose de tadalafil

Espèce, souche, Nombre/sexe/groupe Âge	Doses (mg/kg) Voie d'administration Durée des observations	Constatations importantes
Souris, B6C3F1 3/sexe 8 semaines	400, 650, 1000, 1600, 2000 Gavage 2 semaines	Mâles, 2 000 mg/kg : absence de gain pondéral. Dose létale médiane > 2 000 mg/kg.
Souris, B6C3F1 10/sexe 8-9 semaines	0, 2000 Gavage 2 semaines	Aucun effet. Dose létale médiane > 2 000 mg/kg.
Souris, B6C3F1 3/sexe 8 semaines	0, 37,5, 62,5, 100 Intraveineuse 2 semaines	<u>100 mg/kg</u> : mortalité (2 mâles, 2 femelles), agonie, posture basse, comportement très amorphe, convulsions, respiration laborieuse ou superficielle, tremblements, mouvements saccadés, prostration. <u>62,5 mg/kg</u> : posture basse, comportement amorphe, respiration laborieuse ou rapide, tremblements, mouvements saccadés; toutes les souris étaient normales 6 minutes après l'administration. <u>Témoins</u> : mortalité (1 mâle), prostration, posture basse, mouvements saccadés. Dose létale médiane > 62,5 mg/kg, < 100 mg/kg.
Souris, B6C3F1 10/sexe 8-9 semaines	0, 62,5 Intraveineuse 2 semaines	<u>62,5 mg/kg</u> : posture basse, comportement amorphe, tremblements, démarche instable, respiration laborieuse (attribuée au véhicule); effets limités au jour de l'administration. Dose létale médiane > 62,5 mg/kg
Rat, Han Wistar 3/sexe 8 semaines	400, 650, 1000, 1600, 2000 Gavage 2 semaines	<u>Femelles, 2 000 mg/kg</u> : vocalisation, comportement tendu; effets limités au jour de l'administration. Dose létale médiane > 2 000 mg/kg.
Rat, Han Wistar 10/sexe	0, 2000 Gavage	Aucun effet. Dose létale médiane > 2 000 mg/kg.

8-9 semaines	2 semaines	
Rat, Han Wistar 3/sexe 8 semaines	0, 37,5, 62,5 Intraveineuse 2 semaines	<u>62,5 mg/kg</u> : convulsions, tremblements, agonie. Tous les groupes, y compris les témoins : démarche instable et hausse de l'incidence des signes liés à l'excipient (comportement amorphe, respiration laborieuse ou rapide, mouvements saccadés, posture basse, prostration ou horripilation); effets limités au jour de l'administration; signes plus graves à la dose de 62,5 mg/kg. Dose létale médiane > 62,5 mg/kg.
Rat, Han Wistar 10/sexe 8-9 semaines	0, 37,5 Intraveineuse 2 semaines	<u>37,5 mg/kg</u> : mort (1), posture basse, comportement amorphe, tremblements, horripilation, mouvements saccadés, respiration laborieuse (attribuée à l'excipient); effets limités au jour de l'administration. Dose létale médiane > 37,5 mg/kg

TOXICITÉ À LONG TERME

Tableau 15. Résultats d'études sur la toxicité à long terme de doses répétées de tadalafil

Espèce, souche, Nombre/sexe/groupe Âge	Doses (mg/kg) Voie d'administration Durée des observations	Constatations importantes
Souris, CD-1 12/sexe (6 autopsiées après 1,5 mois) 7 semaines	0, 60, 200, 400 Gavage 1,5 et 3 mois	Concentration sans effet observé = 400 mg/kg/jour.
Souris, CD-1 20/sexe (10 autopsiées après 1 mois) 6 semaines	0, 60, 200, 400, 800 Gavage 1 et 3 mois	<u>≥ 200 mg/kg</u> : augmentation de l'activité de la benzphétamine-N-déméthylase et augmentation minimale du poids relatif du foie. <u>Mâles, ≥ 400 mg/kg</u> : réduction de l'activité de l'érythromycine-N-déméthylase. <u>Femelles, 800 mg/kg</u> : augmentation de l'activité de la 7-éthoxy-résorufine-O-dééthylase et du taux total d'enzymes du cytochrome P ₄₅₀ . Concentration sans effet observé = 800 mg/kg/jour.
Rat Han Wistar 6/sexe 7-10 semaines	100, 200, 400, 800, 1400, 2000 (augmentation de la dose) 2 000 (7 doses quotidiennes) Gavage	Concentration sans effet observé = 2000 mg/kg/jour. Exposition systémique maximale obtenue à la dose de 400 mg/kg.
Rat, Han Wistar 12/sexe et 8 de plus dans les groupes recevant 0 et 400 mg/kg pour réversibilité 7-8 semaines	0, 10, 60, 400 Gavage 1 mois et 3 semaines pour réversibilité	<u>Mâles, femelles, 400 mg/kg</u> : modifications biochimiques minimales, augmentation du poids des poumons et réduction du poids des reins sans corrélats histopathologiques. <u>Mâles, 400 mg/kg</u> : augmentation du poids du cœur sans corrélat histopathologique. <u>Femelles, 400 mg/kg</u> : augmentation du poids corporel. Concentration sans effet observé = 60 mg/kg/jour.
Rat, Han Wistar 20/sexe et 12 de plus dans les groupes recevant 0 et 400 mg/kg pour réversibilité 7- 8 semaines	0, 10, 60, 400 Gavage 6 mois et 1 mois pour réversibilité	<u>400 mg/kg</u> : augmentation de la consommation d'eau et du volume urinaire (réversibles). <u>Femelles, 400 mg/kg</u> : dépôt minime à marqué de pigments dans le cytoplasme des hépatocytes périportaux avec accumulations focales de cellules de Kupffer contenant des pigments bruns chez 4 rates; à la fin de la période de réversibilité, il y avait un dépôt minime de pigments dans les cellules hépatiques chez 1 rate. Concentration sans effet observé = 60 mg/kg/jour.

Rat Fischer 344 20/sexe (10 autopsiés après 1 mois) 7-8 semaines	0, 60, 100, 400, 800 Gavage 1 et 3 mois	<u>≥ 60 mg/kg</u> : augmentation de la concentration de 7-éthoxy-résorufine-O-dééthylase et augmentation minimale du poids relatif du foie. <u>≥ 100 mg/kg</u> : augmentation de la consommation d'aliments <u>Femelles, ≥ 100 mg/kg</u> : augmentation de la concentration de benzphétamine-N-déméthylase. <u>Mâles, 800 mg/kg</u> : augmentation de la concentration de benzphétamine-N-déméthylase. Concentration sans effet observé = 800 mg/kg/jour.
Chien Beagle 2/sexe 4-6 mois	50, 100, 200, 400, 800 (augmentation de la dose) 200 (14 doses quotidiennes) Gavage	<u>200 mg/kg</u> : selles liquides, comportement amorphe, maigre, réduction du poids corporel, réduction du poids du thymus avec atrophie légère. Exposition systémique maximale obtenue à la dose de 200 mg/kg
Dog Beagle 3/sexe et 2 de plus dans les groupes recevant 0 et 200 mg/kg pour réversibilité 4-6 mois	0, 10, 45, 200 Gavage 1 mois et 3 semaines pour réversibilité	<u>≥ 45 mg/kg</u> : maigre, comportement amorphe, selles liquides. <u>200 mg/kg</u> : réduction du poids corporel, réduction de la consommation d'aliments, modifications des résultats des analyses biochimiques hépatiques. Inflammation vasculaire compatible avec le syndrome douloureux du Beagle chez des témoins et des chiens du groupe recevant 200 mg/kg. Concentration sans effet observé = 45 mg/kg/jour.
Chien, Beagle 4/sexe et 2 de plus dans les groupes recevant 0 et 400 mg/kg pour réversibilité 3-5 mois	0, 10, 60, 400 Gavage par voie orale 6 mois et 1 mois pour réversibilité	Confusion en raison de la présence du syndrome douloureux du Beagle et de l'utilisation de chiens non adultes. Les effets liés au syndrome douloureux du Beagle comprenaient euthanasie de 2 mâles et de 2 femelles du groupe recevant 400 mg/kg, augmentation du nombre de globules blancs, réduction de la concentration plasmatique d'albumine et de calcium et inflammation vasculaire. <u>≥ 10 mg/kg</u> : réduction du poids des testicules, altérations des testicules. <u>≥ 60 mg/kg</u> : réduction du poids corporel au cours des 3 premiers mois de l'étude. Concentration sans effet observé, mâles : < 10 mg/kg/jour; femelles : 10 mg/kg/jour.
Chien, Beagle 4 mâles et 2 mâles de plus dans les groupes recevant 0 et 200 mg/kg pour réversibilité 13-17 mois	0, 10, 60, 200 Capsule administrée par voie orale 3 mois et 3 mois pour réversibilité	<u>≥ 60 mg/kg</u> : accumulation de pigments dans la vésicule biliaire (réversible). Pas d'inflammation vasculaire ni d'altérations des testicules. Concentration sans effet observé = 200 mg/kg/jour.
Chien, Beagle 4/sexe et 2 de plus dans les groupes recevant 0 et 400 mg/kg pour réversibilité 13-15 mois	0, 10, 60, 200, 400 Capsule administrée par voie orale 6 mois et 3 mois pour réversibilité	<u>≥ 60 mg/kg</u> : Oligospermie/aspermie dans les épидидymes et régression, vacuolisation et atrophie de l'épithélium des tubes séminifères des testicules; cet effet a semblé partiellement réversible chez 1 mâle du groupe utilisé pour l'étude de la réversibilité. Concentration sans effet observé, mâles : 10 mg/kg/jour; femelles : 400 mg/kg/jour.
Chien, Beagle 5/sexe 14-15 semaines	0, 25, 100, 400 Capsule administrée par voie orale 1 an	<u>Mâles, ≥ 25 mg/kg</u> : dégénérescence bilatérale et atrophie de l'épithélium des tubes séminifères des testicules. <u>Femelles, ≥ 100 mg/kg</u> : réduction du poids corporel. <u>Mâles, 400 mg/kg</u> : augmentation du poids du foie, réduction du poids des testicules. Cytopénie chez une femelle recevant 100 mg/kg et une femelle recevant 400 mg/kg; anomalies considérées idiosyncrasiques, réversibles et non causées par un effet direct sur les précurseurs hématopoïétiques de la moelle osseuse.

		Concentration sans effet observé, mâles : < 25 mg/kg/jour; femelles : 25 mg/kg/jour.
--	--	---

CARCINOGENICITÉ

Tableau 16. Résultats des études sur le pouvoir carcinogène du tadalafil

Espèce, souche, Nombre/sexe/groupe Âge	Doses (mg/kg/jour) Voie d'administration Durée du traitement	Constatations importantes
Souris, CD-1 50/sexe 6 semaines	0, 0, 10, 60, 400 Gavage 2 ans	Concentration sans effet observé = 400 mg/kg/jour. Pas d'augmentation statistiquement significative du nombre de néoplasmes.
Rat, Han Wistar 50/sexe 6 semaines	0, 0, 10, 60, 400 Gavage 2 ans	Concentration sans effet observé = 400 mg/kg/jour. Pas d'augmentation statistiquement significative du nombre de néoplasmes.

MUTAGENICITÉ

Tableau 17. Résultats des études sur le pouvoir mutagène/génotoxique du tadalafil

Type d'étude	Espèce ou type de cellule	Doses	Constatations importantes
Test de nitrosation de l'OMS	<i>S. typhimurium</i>	10 mM	Aucune
Mutation bactérienne	<i>S. typhimurium</i> <i>E. coli</i>	15, 50, 150, 1500, 2500 µg/plaque	Aucune
Lymphome de la souris	Cellules du lymphome de souris L5178Y	Sans activation : 25, 50, 75 µg/mL Avec activation : 10, 25, 50, 75 µg/mL	Aucune
Aberration chromosomique	Lymphocytes périphériques humains	Sans activation : 10, 20, 40 µg/mL Avec activation : 1, 5, 10 µg/mL	Aucune
Micronoyau	Rats Han Wistar mâles	0, 1000, 1500, 2000 mg/kg	Aucune

REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

Tableau 18. Résultats des études sur les effets toxiques du tadalafil sur la reproduction et le développement

Type d'étude	Espèce, souche Nombre/sexe/groupe Âge	Doses (mg/kg/jour) Voie d'administration Durée du traitement	Constatations importantes
Fécondité et développement embryonnaire précoce (segment I)	Rat, CD 22/sexe 12 semaines au moment de l'accouplement	0, 10, 60, 400 Gavage Mâles : 4 semaines avant l'accouplement et pendant l'accouplement Femelles : 2 semaines avant l'accouplement et jusqu'au 7 ^e jour de la gestation	<i>Femelles, 400 mg/kg</i> : réduction du poids corporel, réduction de la consommation d'aliments. Concentration sans effet observé sur la reproduction = 400 mg/kg.
Développement embryofœtal (segment II)	Souris, CD-1 30 femelles 12 semaines au moment de l'accouplement	0, 60, 200, 1000 Gavage Jours 6 à 15 de la gestation	Aucun effet. Concentration sans effet observé sur la mère et le développement embryofœtal = 1 000 mg/kg.
Développement embryofœtal (segment II)	Rat, CD 25 femelles 12 semaines au moment de l'accouplement	0, 60, 200, 1000 Gavage Jours 6 à 15 de la gestation	<i>1 000 mg/kg</i> : réduction du gain pondéral de la mère, réduction de la consommation d'aliments. Concentration sans effet observé sur la mère = 200 mg/kg. Concentration sans effet observé sur le développement embryofœtal = 1 000 mg/kg.
Développement pré- et postnatal (segment II/III)	Rat, CD 25 femelles 12 semaines au moment de l'accouplement	0, 60, 200, 1000 0, 3, 10, 30, 200 Gavage Du 6 ^e jour de la gestation au 21 ^e jour après la mise bas	<i>1 000 mg/kg</i> : réduction du gain pondéral de la mère, réduction de la consommation d'aliments. <i>≥ 200 mg/kg</i> : baisse du taux de survie des petits 4 jours après la naissance; cet effet ne s'est pas produit au cours de l'étude de suivi. Concentration sans effet observé sur la mère = 200 mg/kg. Concentration sans effet observé sur le développement de la génération F ₁ = 30 mg/kg.

RÉFÉRENCES

1. Althof S, Eid J, Talley D, Brock G, et al. Through the eyes of women: the partners' perspective on tadalafil. *Urology* 2006;68:631-635.
2. Andersson K, de Groat W, McVary K, et al. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action. *Neurourol Urodyn*. 2011.
3. Angalakuditi M, Seifert R, Hayes R, et al. Measurement properties of the benign prostatic hyperplasia impact index in tadalafil studies. *Health and Quality of Life Outcomes* 2010;8:131.
4. Brock G, Chan J, Carrier S, et al. The Treatment of Erectile Dysfunction study: focus on treatment satisfaction of patients and partners. *BJU Intl* 2007;99:376-382.
5. Brock G, McMahon C, Chen K, et al. Efficacy and safety of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002;168:1332-1336.
6. Broderick G, Brock G, Roehrborn C, et al. Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia in men with or without erectile dysfunction. *Urology* 2010;75:1452-1459.
7. Cappelleri J, Rosen R, Smith M, et al. Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the International Index of Erectile Function. *Urology* 1999;54:346-351.
8. Carson C, Rajfer J, Eardley I, et al. The Efficacy and Safety of tadalafil: an update. *BJU International* 2004;93:1276-1281.
9. Dmochowski R, Roehrborn C, Klise S, et al. Urodynamic effects of once-daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: A randomized, placebo controlled 12-week clinical trial. *Journal of Urology* 2010;183:1092-1097.
10. Donatucci C, Brock G, Goldfischer E, et al. Tadalafil administered once-daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: A 1-year, open-label extension study. *BJU International* 2011;107:1110-1116.
11. Drory Y. Sexual activity and cardiovascular risk. *Eur Heart J Suppl* 2002;4(suppl H):13-18.
12. Emmick J, Stuewe S, Mitchell M. Overview of the cardiovascular effects of tadalafil. *Eur Heart J Suppl* 2002;4(suppl H):32-47.
13. Eardley I, Montorsi F, Jackson G, et al. Factors associated with preference for sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naïve to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy: post hoc analysis of data from a multicentre, randomized, open-label, crossover study. *BJU International* 2007;100:122-129.

14. Eardley I, Mirone V, Montorsi F, et al. An open label, multicentre, randomized, crossover study comparing sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naïve to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy. *BJU Intl* 2005;96:1323-1332.
15. Egerdie R, Auerbach S, Roehrborn C, et al. Tadalafil 2.5 or 5 mg administered once daily for 12 weeks in men with both erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Sex Med* 2012;9(1):271-281.
16. Fonseca V, Seftel A, Denne J, Fredlund P. Impact of diabetes mellitus on the severity of erectile dysfunction and response to treatment: Analysis of data from tadalafil clinical trials. *Diabetologia* 2004;47:1914-1923.
17. Goldfischer E, Kowalczyk J, Clark W, et al. Hemodynamic effects of once-daily tadalafil in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia on concomitant $\alpha(1)$ -adrenergic antagonist therapy: Results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 2012;79(4):875-882.
18. Giuliano F, Kaplan S, Cabanis M, et al. Hemodynamic interaction study between the alpha1-blocker alfuzosin and the phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil in middle-aged healthy male subjects. *Urology* 2006;67:1199–1204.
19. Hellstrom W, Overstreet J, Yu A, et al. Tadalafil has no detrimental effect on human spermatogenesis or reproductive hormones. *J Urol* 2003;170:887-891.
20. Herschorn S, Mitchell M, Bedding A, Emmick J. Pharmacodynamic interactions between tadalafil and nitrates compared with sildenafil. *Can J Urol* 2002;9:1538.
21. Jackson G, Kloner R, Costigan T, et al. Update on Clinical Trials of Tadalafil Demonstrates No Increased Risk of Cardiovascular Adverse Events. *Journal of Sexual Medicine* 2004;1:161-167.
22. Kloner R, Jackson G, Emmick J, et al. Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 α -blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. *J Urology* 2004;172:1935-1940.
23. Kloner R, Jackson G, Hutter A, et al. Cardiovascular safety update of tadalafil: Retrospective analysis of data from placebo-controlled and open-label clinical trials of tadalafil with as needed, three times-per-week, or Once a Day dosing. *Am J Cardiol* 2006;97:1778 –1784.
24. Kloner R, Mitchell M, Emmick J. Cardiovascular effects of tadalafil. *Amer J Cardiology* 2003;92:37-46.
25. Kloner R, Mitchell M, Emmick J. Cardiovascular effects of tadalafil in patients on common antihypertensive therapies. *Amer J Cardiology* 2003;92:47-57.
26. Kloner R, Hutter A, Emmick J, et al. Time course of the interaction between tadalafil and nitrates. *J Amer College Cardiology* 2003;42:1-6.

27. Lee J, Pommerville P, Brock G, et al. Physician-rated patient preference and patient- and partner-rated preference for tadalafil or sildenafil citrate: results from the Canadian 'Treatment of Erectile Dysfunction' observational study. *BJU Intl* 2006;98:623-629.
28. McVary K, Roehrborn C, Kaminetsky J, et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Journal of Urology* 2007;177:1401-1407.
29. Mitchell M, Sanderson B, Payne C, Bedding A. Pharmacodynamic interaction between alcohol and tadalafil in healthy volunteers. *Int J Impot Res* 2002;14(suppl 4):S64.
30. Montorsi F, Verheyden B, Meuleman E, et al. Long-term safety and tolerability of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. *Eur Urol* 2004;45:339-345.
31. Montorsi F, Brock G, et al. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Urol* 2004;172:1036-1041.
32. Oelke M, Giuliano F, Mirone V, et al. Monotherapy with tadalafil or tamsulosin similarly improved lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in an international, randomised, parallel, placebo-controlled clinical trial. *Eur Urol* 2012;61(5):917-925.
33. Padma-Nathan H, Brock G, McMahon C, et al. Efficacy and safety of tadalafil in men with erectile dysfunction with and without hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:143A.
34. Patterson B, Bedding A, Jewell H, et al. Dose-normalized pharmacokinetics of tadalafil (IC351) administered as a single dose to healthy volunteers. *Int J Impot Res* 2001; 13(suppl 5):S62.
35. Patterson D, McDonald T, Effron M, et al. Tadalafil does not affect time to ischemia during exercise stress testing in patients with coronary artery disease. *Int J Impot Res* 2002;14(suppl 3):S102.
36. Porst H, Kim E, Casabé A, et al. Efficacy and safety of tadalafil once daily in the treatment of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: results of an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol* 2011;60(5):1105-1113.
37. Porst H, McVary K, Montorsi F, et al. Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men with erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia. *European Urology* 2009;56:727-736.
38. Porst H, Giuliano F, Glina S, et al. Evaluation of the efficacy and safety of once-a-day dosing of tadalafil 5mg and 10 mg in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European Urology* 2006;50:351-359.

39. Porst H, Padma-Nathan H, Giuliano F, et al. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. *Urology* 2003;62:121-126.
40. Rajfer J, Aliotta P, Steidle C, et al. Tadalafil dosed once a day in men with erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in the US. *Intl J Impot Res* 2006;19:95-103.
41. Roehrborn C, Kaminetsky J, Auerbach S, et al. Changes in peak urinary flow and voiding efficiency in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia during once daily tadalafil treatment. *BJU International* 2009;105:502-507.
42. Roehrborn C, McVary K, Elion-Mboussa A, Viktrup L. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: A dose finding study. *Journal of Urology* 2008;180:1228-1234.
43. Rosen R, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49(6):822-830.
44. Sáenz de Tejada I, Anglin G, Knight J, Emmick J. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2159-2164.
45. Sáenz de Tejada I, Angulo Frutos J, Gadau M, Fiorio V. Comparative selectivity profiles of tadalafil, sildenafil, and vardenafil using an in vitro phosphodiesterase activity assay. *Int J Impot Res* 2002;14(suppl 4):S20.
46. Shabsigh R, Seftel A, Rosen R, et al. A review of the time of onset and duration of clinical efficacy of phosphodiesterase type-5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction. *Urology* 2006;68:689-696.
47. Shabsigh R, Burnett A, Eardley I, et al. Time from dosing to sexual intercourse attempts in men taking tadalafil in clinical trials, *BJU Int* 2005; 96:857-863.
48. Stroberg P, Murphy A, Costigan T. Switching patients with erectile dysfunction from sildenafil citrate to tadalafil: Results of a European multicenter, open-label study of patient preference. *Clin Therapeutics* 2003;25:2724-2737.
49. Von Keitz A, Rajfer J, Segal S, et al. A multicenter, randomized, double-blind, crossover study to evaluate patient preference between tadalafil and sildenafil. *European Urol* 2004;45:499-509.
50. Wrishko R, Sorsaburu S, Wong D, et al. Safety, efficacy, and pharmacokinetic overview of low-dose daily administration of tadalafil. *J Sex Med* 2009;6:2039–2048.
51. Monographie de CIALIS[®], Eli Lilly Canada Inc., date de révision : 22 novembre 2016, numéro de contrôle : 197461.

52. Étude de biodisponibilité comparative (étude n° 2013-3314) sur l'administration des comprimés TEVA-TADALAFIL à 2,5 mg et des comprimés Cialis® à 2,5 mg à des sujets à jeun. Données internes, Teva Canada Limitée.
53. Étude de biodisponibilité comparative (étude n° 2829/12) sur l'administration des comprimés TEVA-TADALAFIL à 20 mg et des comprimés Cialis® à 20 mg à des sujets à jeun. Données internes, Teva Canada Limitée.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr TEVA-TADALAFIL
Comprimés de tadalafil USP
2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-TADALAFIL et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-TADALAFIL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire ce feuillet attentivement avant de commencer à prendre ce médicament.

Conservez ce feuillet, au cas où vous voudriez le relire. Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-TADALAFIL est un médicament que l'on emploie pour traiter :

- la dysfonction érectile (DÉ) chez l'homme (c'est-à-dire l'incapacité d'avoir ou de maintenir une érection suffisante pour avoir des rapports sexuels);
- les signes et symptômes d'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). Ces signes comprennent le besoin fréquent d'uriner, la sensation que la vessie ne se vide pas complètement ou une miction douloureuse (lorsqu'on urine);
- à la fois la DÉ et les signes et symptômes de l'HBP.

Les effets de ce médicament :

TEVA-TADALAFIL appartient à une classe de médicaments appelés *inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5*.

Traitement de la DÉ : Après une stimulation sexuelle, TEVA-TADALAFIL entraîne une relaxation des vaisseaux sanguins du pénis, ce qui permet l'entrée d'une plus grande quantité de sang dans le pénis et, par conséquent, une meilleure fonction érectile.

Il est important de noter que TEVA-TADALAFIL n'agit que s'il y a une stimulation sexuelle; à lui seul, il n'accroît pas le désir sexuel.

Traitement de l'HBP et traitement de la DÉ et de l'HBP : TEVA-TADALAFIL entraîne une relaxation des muscles de la prostate et de la vessie, ce qui peut diminuer les symptômes de l'HBP.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas TEVA-TADALAFIL :

- si vous prenez des médicaments contenant des nitrates (dérivés nitrés) sous quelque forme que ce soit (orale, sublinguale [à laisser fondre sous la langue], transdermique ou en inhalation). De même, si vous prenez TEVA-TADALAFIL, ne prenez pas de dérivés nitrés en même temps. Les dérivés nitrés se retrouvent dans de nombreux médicaments d'ordonnance utilisés contre l'angine de poitrine (douleur à la poitrine provoquée par une maladie du cœur), tels que la nitroglycérine, le mononitrate d'isosorbide et le dinitrate d'isosorbide. Si l'on vous a déjà prescrit des dérivés nitrés, ou si vous pensez qu'on vous en a déjà prescrits, mentionnez-le à votre médecin, même si vous ne les avez pas pris.

La prise de TEVA-TADALAFIL avec un médicament qui contient un nitrate ou avec tout autre dérivé nitré (p. ex. le nitrite d'amyle, appelé également *poppers*) peut entraîner une chute dangereuse de la tension artérielle. Le cas échéant, vous pourriez vous sentir étourdi, vous évanouir ou même être victime d'une crise cardiaque ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC).

- si vous avez déjà eu une réaction allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients non médicinaux qu'il contient (voir la liste ci-après).
- si vous avez déjà subi une perte de vision dans un œil ou les deux yeux en raison d'une affection appelée « neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique » (NOIANA).
- si vous prenez du riociguat (ADEMPAS®).

L'ingrédient médicinal est :

Le tadalafil.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer, polyéthylène glycol, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc.

Les formes pharmaceutiques sont :

TEVA-TADALAFIL se présente sous forme de comprimés pelliculés jaunes à jaune pâle, ronds (2,5 mg) ou en forme d'amande (5 mg, 10 mg et 20 mg), unis d'un côté et portant la marque « 336 » (2,5 mg), « L466 » (5 mg), « L467 » (10 mg) ou « L468 » (20 mg) de l'autre. L'ingrédient actif est le tadalafil. Un comprimé TEVA-TADALAFIL contient 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ou 20 mg de tadalafil.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin AVANT d'utiliser TEVA-TADALAFIL si vous avez ou avez déjà eu l'une des affections suivantes :

- Maladie ou crise cardiaques. L'activité sexuelle exige un effort supplémentaire de la part du cœur, ce qui présente un risque pour les patients qui ont une maladie de cœur. Avant de commencer à prendre un médicament contre la dysfonction érectile, demandez à votre médecin si vous avez le cœur assez solide pour avoir des rapports sexuels. Si vous éprouvez une douleur thoracique ou êtes pris d'étourdissements ou de nausées pendant vos rapports sexuels, mettez-y fin et informez votre médecin de ce problème;
- Accident vasculaire cérébral (AVC);
- Tension artérielle basse (hypotension) ou hypertension non maîtrisée;
- Troubles rénaux ou hépatiques;
- Anémie drépanocytaire (anomalie des globules rouges), myélome multiple (cancer de la moelle osseuse) ou leucémie (cancer des globules blancs);
- Ulcère gastroduodéal ou tout autre problème de saignement;
- Déformation du pénis;
- Baisse grave de la vue ou neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIANA). La NOIANA est un type particulier de diminution ou de perte de la vue qui a été signalé dans de rares cas après un traitement par TEVA-TADALAFIL ou d'autres inhibiteurs de la PDE5. La diminution ou la perte de la vue, qui peut être complète ou partielle, touche généralement un seul œil, mais, dans de très rares cas, les deux sont affectés. Bien que la vision puisse parfois s'améliorer, les méfaits de cette affection peuvent également être irréversibles. En cas de modification de la vue ou de cécité temporaires ou permanentes durant le traitement par TEVA-TADALAFIL, cessez de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin;
- Problèmes auditifs : Une diminution ou une perte soudaines de l'ouïe ont été signalées avec l'emploi des inhibiteurs de la PDE5, dont TEVA-TADALAFIL, mais on ignore si cet effet est dû au médicament ou à d'autres facteurs;

- Intolérance au lactose (le sucre contenu dans le lait), car TEVA-TADALAFIL en contient une petite quantité;

Si vous souffrez de symptômes d'HBP, l'emploi de TEVA-TADALAFIL en concomitance avec des alphabloquants n'est pas recommandé;

TEVA-TADALAFIL n'offre aucune protection contre les maladies transmissibles sexuellement (MTS), y compris l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH/SIDA);

Des études à long terme ont montré que le traitement par TEVA-TADALAFIL peut produire une diminution du taux de spermatozoïdes chez certains hommes. On ignore toutefois la portée de cet effet sur la fécondité masculine;

TEVA-TADALAFIL n'est pas destiné aux femmes ni aux enfants de moins de 18 ans.

Les patients de 65 ans ou plus prenant le tadalafil pour le traitement de la dysfonction érectile ont été plus nombreux à signaler de la diarrhée (2,5 %).

Votre médecin est le seul à pouvoir vous dire si TEVA-TADALAFIL vous convient. Si vous êtes atteint de DÉ, vous devrez passer un examen physique, afin que le médecin puisse diagnostiquer votre cas et déterminer si vous pouvez prendre TEVA-TADALAFIL, seul ou avec d'autres médicaments. Si vous avez des problèmes urinaires, vous devrez aussi passer un examen physique, afin que le médecin s'assure que vous êtes atteint d'HBP et non pas d'une maladie plus grave, comme le cancer de la prostate.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien les médicaments que vous prenez ou avez pris récemment, même s'il s'agit d'agents en vente libre ou de produits de santé naturels.

Les médicaments susceptibles d'interagir avec TEVA-TADALAFIL comprennent les agents suivants :

- les nitrates (dérivés nitrés – voir la section précédente);
- la rifampine (un antibactérien utilisé contre la tuberculose);
- le kétoconazole ou l'itraconazole (des médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques);
- l'érythromycine (un antibactérien);
- les inhibiteurs de la protéase utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH, comme le ritonavir et le saquinavir.

TEVA-TADALAFIL ne doit pas être employé en concomitance avec d'autres agents pour le traitement de la dysfonction érectile ni avec des inhibiteurs de la PDE5 pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), comme ADCIRCA® (tadalafil) ou REVATIO^{MC} (sildénafil).

Faites savoir à votre médecin si vous prenez :

- des médicaments contre l'hypertension;
- des alphabloquants (comme la doxazosine) pour le traitement des troubles de la prostate.

La prise de TEVA-TADALAFIL en concomitance avec ces médicaments peut accentuer les effets hypotenseurs de ces derniers.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Ce médicament a été prescrit pour votre usage personnel. Ne le partagez pas avec une autre personne, car il pourrait lui causer du tort même si ses symptômes sont identiques aux vôtres.

Comment prendre TEVA-TADALAFIL

Prenez toujours TEVA-TADALAFIL conformément aux recommandations de votre médecin. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien. Ne dépassez pas la dose qui vous a été prescrite.

Les comprimés TEVA-TADALAFIL doivent être avalés entiers avec de l'eau.

TEVA-TADALAFIL peut être pris avec ou sans aliments.

La consommation d'alcool peut réduire la capacité à obtenir une érection et peut aussi diminuer temporairement la pression sanguine.

TEVA-TADALAFIL peut se prendre de deux manières différentes pour traiter la DÉ : une dose de 20 mg peut être prise *au besoin*, ou encore on peut opter pour une dose quotidienne plus faible de 5 mg, *une fois par jour*. Dans ce dernier cas, il peut s'écouler jusqu'à 5 jours avant que les concentrations sanguines de TEVA-TADALAFIL atteignent l'état d'équilibre.

Patients atteints de DÉ

- Essayez de varier le moment où vous avez des rapports sexuels, afin de trouver ce qui fonctionne le mieux pour votre partenaire et vous-même.
- TEVA-TADALAFIL ne fait effet que s'il y a stimulation sexuelle.
- Si vous n'obtenez pas les résultats escomptés, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Administration « au besoin » : La dose de TEVA-TADALAFIL recommandée est de 1 comprimé (20 mg) avant l'activité sexuelle, au besoin. Ne dépassez PAS la dose prescrite, soit un comprimé TEVA-TADALAFIL de 10 mg ou de 20 mg par jour. Il n'est pas recommandé d'utiliser les doses de 10 mg ou de 20 mg pour une administration quotidienne continue.

Vous pouvez avoir des rapports sexuels dans les 30 minutes qui suivent la prise du comprimé et jusqu'à 36 heures plus tard. Le temps qu'il faut pour que TEVA-TADALAFIL commence à agir varie d'une personne à l'autre.

Administration « une fois par jour »

Traitement de la DÉ : Votre médecin pourrait vous recommander de prendre 1 comprimé TEVA-TADALAFIL (5 mg ou 2,5 mg) *une fois par jour* tous les jours, à peu près à la même heure chaque fois, que vous prévoyiez ou non avoir des rapports sexuels.

Traitement de l'HBP et traitement de la DÉ et de l'HBP : Votre médecin pourrait vous recommander de prendre 1 comprimé TEVA-TADALAFIL de 5 mg *une fois par jour* tous les jours, à peu près à la même heure chaque fois.

Surdosage :

Si vous avez pris une dose de TEVA-TADALAFIL supérieure à celle prescrite, communiquez immédiatement avec un médecin ou un centre antipoison.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, TEVA-TADALAFIL peut entraîner certains effets indésirables. Toutefois, ceux-ci sont généralement légers à modérés.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les maux de tête, l'indigestion, les maux de dos, les courbatures, la congestion nasale, la rougeur du visage, les étourdissements et la hausse de la tension artérielle.

Manifestations moins courantes : Enflure des paupières, douleur oculaire, hyperémie conjonctivale (yeux rouges) et réactions allergiques (y compris les éruptions cutanées).

Il peut arriver, dans de rares cas, que TEVA-TADALAFIL entraîne une érection prolongée et possiblement douloureuse. **Si vous demeurez en érection pendant plus de 4 heures de suite, communiquez immédiatement avec votre médecin, car, en l'absence de traitement, cet effet peut provoquer des lésions permanentes des tissus du pénis et se solder par une dysfonction érectile permanente.**

De rares cas de diminution ou de perte soudaines de la vue sont survenus chez des hommes ayant pris des médicaments pour le traitement oral de la dysfonction érectile, TEVA-TADALAFIL compris. Les personnes qui ont déjà souffert d'une maladie appelée « neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique » (NOIANA) sont davantage exposées au risque que cette maladie survienne de nouveau. Si votre vue baisse ou que, soudainement, vous ne voyez plus du tout d'un œil ou des deux, cessez de prendre TEVA-TADALAFIL et consultez immédiatement votre médecin.

Si vous prenez TEVA-TADALAFIL et que vous éprouvez une douleur à la poitrine pendant ou après l'acte sexuel, NE PRENEZ SURTOUT PAS de nitrates; obtenez plutôt une aide médicale d'urgence.

Si vous remarquez un effet secondaire qui n'est pas mentionné dans ce feuillet, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Maux de tête	√		
Indigestion	√		
Maux de dos	√		
Douleurs musculaires	√		
Congestion nasale	√		
Rougeur du visage	√		
Peu fréquent			
Enflure des paupières	√		
Douleur oculaire	√		
Yeux rouges	√		
Étourdissements	√		
Réaction allergique		√	
Rare			
Érection prolongée			√
Douleur à la poitrine			√
Perte de la vue			√
Perte de l'ouïe			√
Amnésie temporaire			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-TADALAFIL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

CONSERVATION DES COMPRIMÉS TEVA-TADALAFIL

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

Rangez les comprimés à l'abri de la lumière, à une température se situant entre 15 °C et 30 °C.

Gardez ce produit dans son emballage d'origine.

Ne l'employez pas après la date de péremption figurant sur la boîte et l'emballage-coque.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
 - Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
 - Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9
- Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3
Courriel : druginfo@tevacanada.com
Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Dernière révision : 1^{er} février 2017