

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **MYLAN-TADALAFIL**

Comprimés de tadalafil, USP

Comprimés à 2,5 mg, 5 mg (pour administration univoquotidienne)  
Comprimés à 10 mg, 20 mg (« *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)

Mylan Pharmaceuticals ULC  
85, chemin Advance  
Etobicoke, ON  
M8Z 2S6

Date de préparation :  
Le 7 février 2017

N° de contrôle de la présentation : 201793

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	17
SURDOSAGE .....	19
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	20
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	26
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	26
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>28</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	28
ÉTUDES CLINIQUES .....	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	44
TOXICOLOGIE .....	45
RÉFÉRENCES .....	52
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>57</b>

Pr **MYLAN-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**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Tous les ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Comprimés à 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg	Acétone (trace), croscarmellose de sodium, diméthylsulfoxyde (trace), hypromellose, oxyde de fer jaune, lactose anhydre, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, poloxamer, povidone, silice colloïdale anhydre, laurilsulfate de sodium, dioxyde de titane et triacétine. MYLAN-TADALAFIL à 2,5 mg contient également : talc et oxyde de fer rouge; MYLAN-TADALAFIL à 5 mg contient également : talc, MYLAN-TADALAFIL à 10 mg et à 20 mg contiennent : oxyde de fer noir.

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

MYLAN-TADALAFIL (tadalafil) est indiqué pour le traitement de la dysfonction érectile (DÉ) chez l'homme.

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

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

**Gériatrie (> 65 ans) :**

L'âge seul ne justifie pas d'ajustement de la dose. Toutefois, il faut prendre en considération la sensibilité accrue de certaines personnes âgées aux médicaments. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)

### Pédiatrie (< 18 ans) :

Le tadalafil n'a pas été évalué chez les personnes de moins de 18 ans. L'emploi de MYLAN-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 MYLAN-TADALAFIL à des patients prenant une forme quelconque de dérivé nitré organique (p. ex., par voie orale, sublinguale, transdermique ou en inhalation), de façon continue ou intermittente, est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension pouvant menacer le pronostic vital.**

MYLAN-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 MYLAN-TADALAFIL, il doit s'écouler au moins 48 heures entre la dernière prise de 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

MYLAN-TADALAFIL ne doit pas être administré aux patients ayant une hypersensibilité connue au tadalafil ou à un des composants des comprimés (voir Formes posologiques, composition et conditionnement).

### Neuropathie optique antérieure ischémique non artéritique

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

### Administration concomitante de stimulateurs de la guanylate cyclase

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

### **Informers les patients au sujet des maladies transmissibles sexuellement**

MYLAN-TADALAFIL ne protège pas contre les maladies transmissibles sexuellement. Il faut informer les patients des mesures à prendre pour se protéger contre les maladies transmissibles sexuellement, y compris contre 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 par MYLAN-TADALAFIL dans les cas d'HBP, il faut évaluer la présence d'autres troubles urologiques pouvant causer des symptômes comparables. De plus, le cancer de la prostate et l'HBP peuvent coexister.

### **Fonction 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 MYLAN-TADALAFIL, ne doivent pas être administrés aux hommes atteints d'une maladie cardiaque et chez qui l'activité sexuelle est déconseillée. Les groupes de patients suivants présentant une maladie cardio-vasculaire n'ont pas été inclus dans les 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 sur l'échelle 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.

Les patients qui présentent une obstruction du tractus d'éjection ventriculaire gauche (p. ex., sténose aortique et cardiomyopathie hypertrophique) peuvent être sensibles à l'action des vasodilatateurs, y compris aux inhibiteurs de la PDE5.

### **Risque d'interactions médicamenteuses lors de l'administration quotidienne de MYLAN-TADALAFIL :**

Les médecins doivent savoir que l'administration quotidienne de 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 alphabloquants, 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 le 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.

### **Ophtalmologie/vue**

Des cas de perte de vue soudaine ayant un lien temporel avec l'utilisation d'inhibiteurs de la PDE5, y compris le tadalafil, 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 le tadalafil. Les risques sont plus élevés chez les patients ayant déjà présenté une NOAINA. L'utilisation d'inhibiteurs de la PDE-5, y compris le 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 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 oeil ou les deux yeux.

### **Ouïe/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 postcommercialisation). Les médecins doivent recommander aux patients de cesser l'emploi de MYLAN-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 le 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), qui peut donner lieu à une hypotension symptomatique (par ex., évanouissement). Avant de prescrire du tadalafil, les médecins doivent évaluer soigneusement les aspects suivants :

### **HBP :**

- L'efficacité de l'administration concomitante d'un alphabloquant et du tadalafil dans le traitement de l'HBP n'a pas fait l'objet d'études appropriées; l'association du 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 de puissants inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)**

Les patients qui prennent un inhibiteur de la protéase (p. ex., le ritonavir) ou un autre puissant inhibiteur de l'isoforme CYP3A4 (p. ex., le kétoconazole) doivent éviter de prendre MYLAN-TADALAFIL à 10 ou 20 mg tous les jours. Chez ces patients, il faut au départ prescrire une dose 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, le traitement de la DÉ par MYLAN-TADALAFIL « *au besoin* » doit être abandonné (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

MYLAN-TADALAFIL à 5 mg pour administration unique quotidienne pour le traitement de la DÉ, de l'HBP et 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 patient au traitement.

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

L'innocuité et l'efficacité de l'association de tadalafil et 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 le temps de saignement**

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 du tadalafil à des patients présentant des troubles hémorragiques ou un ulcère gastroduodéal en évolution. Par conséquent, MYLAN-TADALAFIL doit être administré avec prudence à ces patients.

### **Populations particulières**

#### **Personnes âgées**

Parmi l'ensemble des sujets ayant participé aux études cliniques sur le tadalafil dans la DÉ, environ 25 % étaient âgés de 65 ans et plus, tandis qu'à peu près 3 % étaient âgés de 75 ans et plus. Du nombre total de sujets ayant participé aux études cliniques sur le tadalafil dans l'HBP (incluant une étude sur la DÉ/HBP), environ 40 % étaient âgés de plus de 65 ans, tandis 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 et  $\geq$  75 ans) et les sujets plus jeunes ( $\leq$  65 ans). Toutefois, lors des études contrôlées par placebo portant sur le traitement de la DÉ par tadalafil « *au besoin* », des cas de diarrhée ont été signalés plus fréquemment chez les patients de 65 ans ou plus traités par tadalafil (2,5 % des patients).

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

#### **Personnes ayant une 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 prenant du tadalafil à 20 mg n'ont pas signalé de dorsalgies. L'hémodialyse n'a contribué que de façon négligeable à l'élimination du tadalafil. Les patients présentant une insuffisance rénale doivent éviter de prendre MYLAN-TADALAFIL à 10 ou 20 mg tous les jours. Chez ces patients, il faut au départ prescrire une dose 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, le traitement de la DÉ par MYLAN-TADALAFIL « au besoin » doit être abandonné (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

De plus, il n'y a pas de données issues d'études cliniques contrôlées sur l'innocuité et l'efficacité du tadalafil chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min); on doit donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit MYLAN-TADALAFIL à ces patients.

MYLAN-TADALAFIL à 5 mg pour administration unique quotidienne peut être envisagé dans le traitement de la DÉ, de l'HBP et 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 patient au traitement. MYLAN-TADALAFIL à 2,5 mg ou 5 mg pour administration unique quotidienne n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

### **Personnes ayant une 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 produit de hausse de l'exposition (ASC) au tadalafil par rapport aux sujets en bonne santé. Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent éviter de prendre MYLAN-TADALAFIL à 10 ou 20 mg tous les jours. Chez ces patients, il faut au départ prescrire une dose 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, le traitement par MYLAN-TADALAFIL « au besoin » doit être abandonné (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

De plus, il n'y a pas de données issues d'études cliniques contrôlées sur l'innocuité et l'efficacité du tadalafil chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh); on doit donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit MYLAN-TADALAFIL à ces patients.

MYLAN-TADALAFIL à 5 mg pour administration unique quotidienne peut être envisagé dans le traitement de la DÉ, de l'HBP et 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 patient au traitement. MYLAN-TADALAFIL pour administration unique quotidienne n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

### **Femmes enceintes ou qui allaitent**

L'emploi de MYLAN-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)**

L'emploi de MYLAN-TADALAFIL n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Le tadalafil a été administré à plus de 9 000 sujets (âgés de 19 à 86 ans) au cours d'essais cliniques menés dans le monde entier. Dans les essais sur le tadalafil pour administration univoquotidienne, un total de 1 434, 905 et 115 sujets ont été traités pendant au moins 6 mois, 1 an et 2 ans, respectivement. Pour ce qui est du tadalafil « *au besoin* », plus de 1 300 et 1 000 sujets ont été traités pendant au moins 6 mois et 1 an, respectivement.

Au cours de ces études, les effets indésirables signalés avec le tadalafil ont en général été légers ou modérés et 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 « *au besoin* », le taux d'abandons du traitement par le tadalafil en raison d'effets indésirables (1,7 %) n'a pas été significativement différent du taux d'abandons chez les patients recevant un placebo (1,1 %). Le taux d'abandons du traitement en raison d'effets indésirables lors des essais cliniques sur le tadalafil pour administration univoquotidienne n'a pas été non plus significativement différent du taux d'abandons chez les patients recevant un placebo (3,2 % par rapport à 2,8 %).

Le tableau ci-dessous 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 le tadalafil et plus souvent avec le médicament qu'avec le placebo au cours des essais cliniques de phases 2 et 3**

Effet indésirable	Schémas posologiques de tadalafil (patients atteints de DÉ) :			
	« <i>au besoin</i> » (10, 20 mg)		administration univoquotidienne (2,5, 5 mg)	
	% de patients		% de patients	
	Tadalafil (n = 1 561)	Placebo (n = 758)	Tadalafil (n = 500)	Placebo (n = 248)
Maux de tête	11	4	4	5
Dyspepsie	7	1	4	2
Dorsalgies	4	3	3	1
Myalgies	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 le tadalafil comprennent 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'abandons en raison des effets indésirables chez les patients traités par le 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 le tadalafil à 5 mg pour administration unique quotidienne, et plus souvent avec le médicament qu'avec le placebo

Effet indésirable	Tadalafil pour administration unique quotidienne (5 mg) (n = 373)	Placebo (n = 376)
Maux de tête	3 %	2 %
Dyspepsie	3 %	0,3 %
Dorsalgies	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'abandons en raison des effets indésirables ont été de 1,2 %, 0,6 % et 1,2 % chez les patients traités par le tadalafil pour administration unique quotidienne, par la tamsulosine et par le placebo, respectivement. Les effets indésirables suivants ont été signalés (tableau 3) :

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

Effet indésirable	Tadalafil pour administration unique quotidienne (5 mg) (n = 171)	Tamsulosine (0,4 mg/jour) (n = 168)	Placebo (n = 172)
Maux de tête	3 %	4 %	1 %
Dorsalgies	2 %	1 %	0,6 %
Étourdissements	2 %	4 %	2 %
Dyspepsie	2 %	2 %	0 %

## **Patients atteints de DÉ/HBP**

Dans une étude clinique contrôlée par placebo de phase 3 d'une durée de 12 semaines, le taux d'abandons en raison des effets indésirables chez les patients traités par le 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 le tadalafil à 5 mg pour administration unique quotidienne, et plus souvent avec le médicament qu'avec le placebo**

<b>Effet indésirable</b>	<b>Tadalafil pour administration unique quotidienne (5 mg) (n = 208)</b>	<b>Placebo (n = 200)</b>
Maux de tête	6 %	3 %
Dorsalgies	3 %	2 %
Rhinopharyngite	2 %	2 %

Les effets indésirables additionnels survenus chez  $< 2$  % des patients traités contre l'HBP ou la DÉ/HBP par le tadalafil pour administration unique quotidienne 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 les événements additionnels moins fréquents ( $< 2$  %) signalés dans les études cliniques contrôlées sur le tadalafil pour administration unique quotidienne ou « *au besoin* ». Le lien de causalité entre ces événements et le tadalafil n'a pas été établi. Cette liste ne comprend pas les événements mineurs, ceux dont le lien avec le médicament était improbable, et ceux dont le signalement était trop imprécis pour être significatif :

**Organisme entier** — asthénie, œdème du visage, fatigue, douleur, oedème 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 musculosquelettique** — arthralgie, douleur au cou

**Système nerveux** — étourdissements, hypo-esthésie, insomnie, paresthésie, somnolence, vertiges

**Appareil rénal et urinaire** — insuffisance rénale

**Système respiratoire** — dyspnée, épistaxis, pharyngite

**Peau et annexes** — prurit, éruption cutanée, sudation

**Yeux** — vision trouble, modification de la perception des couleurs, conjonctivite (incluant une hyperémie conjonctivale), douleur oculaire, augmentation des larmoiements, enflure des paupières

**Oreille** — diminution ou perte soudaine de l'audition, acouphènes

**Appareil génito-urinaire** — prolongation de l'érection, érection pénienne spontanée

### **Expérience acquise postcommercialisation**

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

**Ensemble de l'organisme** : réactions d'hypersensibilité, notamment éruptions cutanées, urticaire, œdème facial, syndrome de Stevens-Johnson et dermatite exfoliative.

**Effets cardiovasculaires et vasculaires cérébraux** : 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 signalés après la commercialisation ou au cours des essais cliniques. La plupart des patients chez qui ces effets ont été signalés présentaient des facteurs de risque cardio-vasculaire 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, ou à une combinaison de ces éléments ou à d'autres facteurs.

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

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

**Effets gastro-intestinaux** : 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 antérieure ischémique non artéritique, occlusion veineuse rétinienne, lacune du champ visuel.

**Otologiques** : Des cas de diminution ou de perte soudaine de l'audition 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'audition, à une combinaison de ces facteurs ou à d'autres facteurs (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

*Effets urogénitaux* : priapisme, érection prolongée, érection pénienne spontanée.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### **Risque d'interactions d'ordre pharmacodynamique avec le tadalafil**

*Dérivés nitrés* : L'administration de MYLAN-TADALAFIL à des patients prenant une forme quelconque de dérivé nitré organique 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 du tadalafil, il doit s'écouler au moins 48 heures entre la dernière prise de 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 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 CLINIQUE).

On n'a pas observé de baisse significative de la tension artérielle lorsque des doses de 10 ou 20 mg de tadalafil ont été administrées à des sujets prenant de l'alfuzosine, antagoniste sélectif des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques, ou la tamsulosine, antagoniste sélectif des récepteurs  $\alpha_{1A}$ -adrénergiques. Le 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 du tadalafil à 20 mg a été administré à des sujets en bonne santé recevant la dose recommandée (4 mg ou 8 mg/jour) de doxazosine, antagoniste des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques, il y a eu une augmentation de l'effet hypotenseur de la doxazosine. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit du tadalafil à des patients prenant un  $\alpha_1$ -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 ou 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 (métoprolol), 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 fait ressortir aucune différence en ce qui a trait aux effets indésirables chez les patients prenant du tadalafil avec ou sans antihypertenseur.

Avant de prescrire MYLAN-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 :** La 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 ou 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 avec l'alcool seul.

La consommation d'alcool peut réduire la capacité à obtenir une érection et peut aussi faire baisser temporairement 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 MYLAN-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<sub>2</sub> :** La hausse du pH gastrique résultant de l'administration d'un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub>, 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 P450 :** Le tadalafil est un substrat de l'isoforme CYP3A4 et est surtout métabolisé par cet isoforme. Les études ont montré que les médicaments qui produisent une inhibition ou une induction de l'isoforme CYP3A4 peuvent modifier l'exposition au tadalafil.

**Inhibiteur de l'isoforme CYP3A4 :** Le kétoconazole (400 mg/jour), puissant inhibiteur sélectif de l'isoforme CYP3A4, a augmenté l'ASC du tadalafil de 312 % et la C<sub>max</sub> de 22 % après la prise d'un comprimé de tadalafil à 20 mg. Le kétoconazole (200 mg/jour) a augmenté l'ASC du tadalafil de 107 % et la C<sub>max</sub> de 15 % 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 isoformes CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6, a augmenté l'ASC du tadalafil de 124 % et n'a pas produit de changement de la C<sub>max</sub> 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 puissant inhibiteur de l'isoforme CYP3A4 (p. ex., le kétoconazole) doivent éviter de prendre du tadalafil à 10 ou 20 mg tous les jours. Chez ces patients, il faut au départ prescrire une dose 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, le traitement par le tadalafil « au besoin » doit être abandonné (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le 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 patient au traitement.

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

***Inducteurs du cytochrome P450 :*** Les études ont montré que les médicaments qui produisent une induction de l'isoforme CYP3A4 peuvent diminuer l'exposition au tadalafil.

***Inducteur de l'isoforme CYP3A4 :*** La rifampicine (600 mg/jour), inducteur sélectif de l'isoforme CYP3A4, a réduit l'ASC du tadalafil de 88 % et la C<sub>max</sub> de 46 % 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'isoforme CYP3A4, dont la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital, pourraient également diminuer l'exposition au tadalafil. Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé. La réduction de l'exposition au tadalafil lors de l'administration concomitante avec de la rifampicine ou un autre inducteur de l'isoforme CYP3A4 est susceptible de réduire l'efficacité du tadalafil pour administration unquotidienne; le degré de diminution de l'efficacité n'a pas été établi.

### **Effets possibles de MYLAN-TADALAFIL sur d'autres médicaments**

***Acide acétylsalicylique (AAS) :*** Le tadalafil à 20 mg n'a pas potentialisé 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 isoformes du CYP450. Des études ont confirmé que le tadalafil ne produisait ni inhibition ni induction des isoformes 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, une légère augmentation (3



battements/minute) de l'élévation de la fréquence cardiaque associée à la théophylline a été observée.

**Substrat du CYP2C9** (p. ex., warfarine) – Les comprimés de tadalafil à 10 et à 20 mg n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition (ASC) à la S-warfarine ou 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 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 individualisé. Il doit y avoir une discussion entre le médecin et le patient au sujet de la posologie et du schéma posologique basée sur l'efficacité et la tolérabilité. MYLAN-TADALAFIL utilisé dans le traitement de la DÉ est efficace uniquement en présence d'une stimulation sexuelle.

#### **Posologie de MYLAN-TADALAFIL « au besoin » :**

La dose recommandée de MYLAN-TADALAFIL « au besoin » dans le traitement de la DÉ est de 20 mg avant une activité sexuelle prévue. MYLAN-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 une fois par jour. Les doses de 10 et 20 mg de MYLAN-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.

Mylan-Tadalafil « au besoin » peut être administré en association avec un antagoniste sélectif des récepteurs alpha<sub>1</sub> ou <sub>1A</sub>]-adrénergiques, comme l'alfuzosine ou la tamsulosine, et ne requiert pas un ajustement de la dose. Toutefois, lorsque Mylan-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 puissant inhibiteur de l'isoforme CYP3A4 (p. ex., le kétoconazole) doivent éviter de prendre MYLAN-TADALAFIL à 10 ou 20 mg tous les jours. Chez ces patients, il faut au départ prescrire une dose 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, le traitement par MYLAN-TADALAFIL « au besoin » doit être abandonné (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 prescrit du tadalafil à ces patients :

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

#### **MYLAN-TADALAFIL pour administration unquotidienne :**

La dose recommandée de MYLAN-TADALAFIL pour administration unquotidienne 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. MYLAN-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 patient au traitement.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque MYLAN-TADALAFIL pour administration unquotidienne est utilisé 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 puissant inhibiteur de l'isoforme CYP3A4 (p. ex., le kétoconazole).**

**MYLAN-TADALAFIL pour administration unquotidienne n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique grave. Voir aussi CONTRE-INDICATIONS – Dérivés nitrés, et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Alphabloquants et Antihypertenseurs.**

#### **Traitement de l'HBP et de la DÉ/HBP :**

La dose recommandée de MYLAN-TADALAFIL pour administration unquotidienne dans le traitement de l'HBP et 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. MYLAN-TADALAFIL peut être pris avec ou sans aliments.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque MYLAN-TADALAFIL pour administration unquotidienne est utilisé en concomitance avec des alphabloquants. MYLAN-TADALAFIL n'est pas recommandé en association avec des alphabloquants dans le traitement de l'HBP (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Alphabloquant 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 puissant inhibiteur de l'isoforme CYP3A4 (p. ex., le kétoconazole).** La dose peut être diminuée à 2,5 mg une fois par jour chez ces patients, selon la tolérabilité du patient au traitement.

**MYLAN-TADALAFIL pour administration unquotidienne n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique grave. Voir aussi CONTRE-INDICATIONS – Dérivés nitrés, et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Alphabloquants et Antihypertenseurs.**

## **SURDOSAGE**

Pour traiter une surdose présumée, 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., maux de tête 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 contacter 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<sup>re</sup> 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<sup>e</sup> démarche.

*2<sup>e</sup> 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 des corps caverneux. Si une détumescence se produit, appliquer un bandage élastique sur le pénis pour que les corps caverneux continuent de se vider et pour comprimer le ou les points de ponction. Si cette démarche ne réussit pas, passer à la 3<sup>e</sup> démarche.

*3<sup>e</sup> démarche – Injection intracaverneuse d'un agoniste alpha-adrénergique* : Si l'aspiration seule ne produit pas de détumescence, on peut injecter dans les 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 puissant inhibiteur sélectif et réversible de la phosphodiésterase 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 les 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 les corps caverneux produit un relâchement des muscles lisses et un afflux de sang dans les tissus péniens, ce qui produit une érection. La PDE5 dégrade la GMPc dans les corps caverneux et l'inhibition de la PDE5 par le tadalafil maintient des concentrations élevées de GMPc dans les 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 réduit 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 les corps caverneux et les artères pulmonaires est également observé au niveau des muscles lisses de la prostate et de la vessie et de 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 puissant inhibiteur de la PDE5. La PDE5 est une enzyme que l'on retrouve dans les muscles lisses des 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 phosphodiésterases. 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 9 000 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 ou 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 ou 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 4 et 8 mg), un antagoniste sélectif des récepteurs  $\alpha_{1A}$ -adrénergiques (tamsulosine 0,4 mg) et un antagoniste sélectif des récepteurs  $\alpha_1$ -adrénergiques (alfuzosine 10 mg) ont été étudiées dans le cadre d'études randomisées, croisées, à double insu. La tension artérielle (TA) et la fréquence cardiaque ont été consignées avant l'administration de la dose et pendant 24 heures après son administration.

Le tadalafil à 20 mg a augmenté les effets hypotensifs 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 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 plus le tadalafil (28 %) par rapport à la doxazosine plus un placebo (6 %). Une autre étude de pharmacologie clinique a été menée afin d'étudier la dose plus faible de 4 mg de doxazosine. Les changements observés lors de cette étude ont été comparables à ceux observés dans l'étude antérieure.

L'administration de tadalafil à 10 ou 20 mg à des sujets traités par la 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 avec le placebo (différence moyenne de 4,35 mm Hg). Un sujet prenant de l'alfuzosine a eu une TAS asymptomatique 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 genre (étourdissements, vertige) ont été signalées après l'administration de tadalafil concomitamment avec la 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 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 de la  $T_{max}$  du tadalafil (2 heures) et le moment prévu de l'obtention de la  $T_{max}$  du principal métabolite (le méthylcatéchol glucuronide; 24 heures).

Au cours des études de pharmacologie clinique, les comprimés de tadalafil à 10 et 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 PRÉCAUTIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). De plus, au cours des études cliniques, le traitement par le 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 intraoculaire et la pupillométrie. Au cours de toutes les études cliniques portant sur les doses de 10 ou 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 du tadalafil administré une fois par jour à raison de 10 mg (étude de 6 mois) et de 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 et 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 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 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 à 100 mg ont été évaluées au cours d'études cliniques allant jusqu'à 24 semaines et portant sur plus de 4 000 patients. Le tadalafil « *au besoin* » à raison de 10 ou 20 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 le 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<sup>TM</sup>. 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'hyperplasie bénigne de la prostate**

Une étude randomisée menée à double insu et contrôlée par placebo, d'une durée de 12 semaines, a évalué l'effet du tadalafil à 20 mg pour administration unique quotidienne 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  $\geq$  20). Le tadalafil à 20 mg pour administration unique quotidienne n'a entraîné aucun effet indésirable sur la fonction vésicale.

Une étude randomisée menée à double insu et contrôlée par placebo, d'une durée de 12 semaines, a évalué le risque d'effets hémodynamiques indésirables découlant d'un traitement concomitant par le tadalafil à 5 mg pour administration unique quotidienne 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 %  $\geq$  75 ans).

Lorsque le tadalafil à 5 mg pour administration unique quotidienne ou un placebo ont été ajoutés 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 une 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  $\mu$ g/L avec le comprimé à 10 mg et de 378  $\mu$ 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, le tadalafil 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 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'isoforme 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 avec une prise par jour.

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 situations particulières**

**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 était lié 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 d'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 ou 20 mg tous les jours. Chez ces patients, il faut au départ prescrire une dose 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, le traitement par le tadalafil « *au besoin* » doit être abandonné (voir PRÉCAUTIONS, Personnes ayant une insuffisance hépatique, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

MYLAN-TADALAFIL à 5 mg pour administration unique quotidienne peut être envisagé dans le traitement de la DÉ, de l'HBP et 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 patient au traitement. Le tadalafil pour administration unique quotidienne n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

**Insuffisance rénale** — Au cours d'études de pharmacologie clinique portant sur une seule prise de 5 à 20 mg de tadalafil, l'exposition au tadalafil (ASC) a quasi 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 au stade ultime 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 de prendre du tadalafil à 10 ou 20 mg tous les jours. Chez ces patients, il faut au départ prescrire une dose 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, le traitement de la DÉ par MYLAN-TADALAFIL « *au besoin* » doit être abandonné (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Personnes ayant une insuffisance rénale, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

MYLAN-TADALAFIL à 5 mg pour administration unique quotidienne peut être envisagé dans le traitement de la DÉ, de l'HBP et 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 patient au traitement. Le 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 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 (ASC et  $C_{max}$ ) au médicament entre les personnes plus âgées ( $\geq 70$  à 85 ans) et les sujets plus jeunes ( $\leq 60$  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

On doit conserver MYLAN-TADALAFIL entre 15°C et 30 °C.

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### Présentation

Les comprimés MYLAN-TADALAFIL à 2,5 mg (pour administration unique quotidienne) sont offerts en plaquettes alvéolées de 14 comprimés (boîtes de 2x14 comprimés) et en flacons de 30 comprimés.

Les comprimés MYLAN-TADALAFIL à 5 mg (pour administration unique quotidienne) sont offerts en plaquettes alvéolées de 14 comprimés (boîtes de 2x14 comprimés) et en flacons de 30 comprimés.

Les comprimés MYLAN-TADALAFIL à 10 mg (pour administration « au besoin ») sont offerts en plaquettes alvéolées de 4 comprimés (boîtes de 1x4 comprimés)

Les comprimés MYLAN-TADALAFIL à 20 mg (pour administration « au besoin ») sont offerts en plaquettes alvéolées de 4 comprimés (boîtes de 1x4 comprimés) et en flacons de 30 comprimés.

### **Composition**

Les comprimés MYLAN-TADALAFIL à 2,5 mg (pour administration unique quotidienne) sont présentés sous forme de comprimé pelliculé jaune orange, en forme d'amande, biconvexe avec la gravure « M » sur une face et « TL5 » sur l'autre face.

Les comprimés MYLAN-TADALAFIL à 5 mg (pour administration unique quotidienne) sont présentés sous forme de comprimé pelliculé jaune, en forme d'amande, biconvexe avec la gravure « M » sur une face et « TL6 » sur l'autre face.

Les comprimés MYLAN-TADALAFIL à 10 mg (pour administration « au besoin ») sont présentés sous forme de comprimé pelliculé jaune, en forme d'amande, biconvexe avec la gravure « M » sur une face et « TL7 » sur l'autre face.

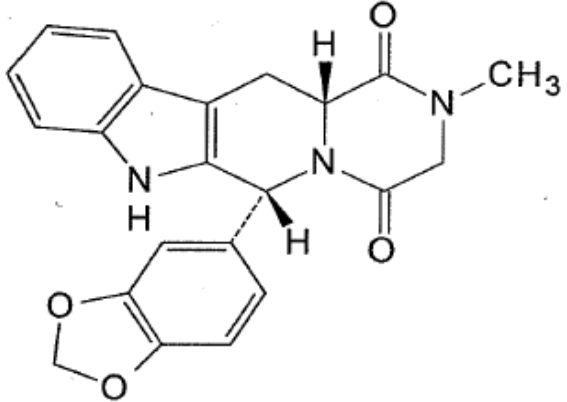
Les comprimés MYLAN-TADALAFIL à 20 mg (pour administration « au besoin ») sont présentés sous forme de comprimé pelliculé jaune, en forme d'amande, biconvexe avec la gravure « M » sur une face et « TL8 » sur l'autre face.

Chaque comprimé renferme 2,5, 5, 10 ou 20 mg de tadalafil et les ingrédients inactifs suivants : acétone (trace), croscarmellose sodique, diméthylsulfoxyde (trace), hypromellose, oxyde de fer jaune, lactose anhydre, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, poloxamère, povidone, silice colloïdale anhydre, laurilsulfate de sodium, dioxyde de titane, et triacétine. MYLAN-TADALAFIL à 2,5 mg contient également : talc et oxyde de fer rouge; MYLAN-TADALAFIL à 5 mg contient également : talc; MYLAN-TADALAFIL à 10 mg et 20 mg contient : oxyde de fer noir.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Nom propre :	Tadalafil
Nom chimique :	Pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione, 6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-, (6R,12aR)
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{22}H_{19}N_3O_4$ 389,4 g/mol
Formule développée :	 <p>The image shows the chemical structure of Tadalafil. It consists of a pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione core. A 1,3-benzodioxol-5-yl group is attached to the 6-position of the indole ring. A methyl group (CH3) is attached to the nitrogen atom at the 12-position. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes at the 6 and 12a positions.</p>
Propriétés physicochimiques :	<p>Poudre blanche ou presque blanche.</p> <p><b>pH</b> (suspension aqueuse à 1 %) : environ 5,71</p> <p><b>pKa</b> : 9,2</p> <p>Coefficient de partage : 2,32</p> <p>Pouvoir rotatoire : +68,0 à +75,0</p> <p>Maxima d'absorption dans l'ultraviolet et absorbance molaire : 203 nm</p> <p>Hygroscopicité : Le tadalafil est légèrement hygroscopique</p>

## ÉTUDES CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparative

Une étude de type croisée avec permutation, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes a été menée en double insu auprès de sujets adultes de sexe masculin, bien portants et à jeun (n=27) dans le but de comparer la biodisponibilité de 1 comprimé MYLAN-TADALAFIL (tadalafil) à 20 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) avec celle de 1 comprimé CIALIS® (tadalafil) à 20 mg (Eli Lilly Canada Inc.).

### RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Tadalafil (1 x 20 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> ‡ (ng.h/ml)	11660,80 12411,28 (33,8)	11894,52 12511,87 (31,9)	98,04 %	(90,39 % à 106,33 %)
ASC <sub>0-∞</sub> (ng.h/ml)	12575,69 13638,69 (39,2)	12874,34 13801,44 (37,6)	97,68 %	(89,91 % à 106,12 %)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	334,75 346,16 (26,4)	343,66 350,48 (20,5)	97,41 %	(89,23 % à 106,34 %)
T <sub>max</sub> § (h)	2,50 (1,00-24,00)	2,50 (1,00-16,00)		
T <sub>½</sub> ² (h)	29,00 (40,7)	30,09 (45,0)		

\* MYLAN-TADALAFIL à 20 mg (tadalafil) Mylan Pharmaceuticals ULC, Toronto, Canada.

† PrCialis® (tadalafil) à 20 mg Eli Lilly Canada Inc. acheté au Canada.

§ Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette).

² Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

### Essais cliniques de base pour le tadalafil « au besoin » dans le traitement de la DÉ

*Plan des études* – Le tadalafil a été étudié chez des patients atteints de DÉ au cours de 5 études randomisées, à double insu, contrôlées par placebo, de 12 à 24 semaines, sur l'efficacité (N = 1 112). 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 dont la DÉ était légère, modérée ou

grave et d'origine organique, psychogène ou mixte, et qui présentaient des troubles concomitants comme le diabète sucré 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 de base, 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  $\geq 26$ ). 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 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 de base.

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<sup>®</sup>), 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 randomisation. Au cours des études sur le tadalafil, la gravité de la DÉ a été 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 Bibliographie : *Cappelleri JC, Rosen RC, et al. 1999*).

Les patients ont pris des notes sur toutes les tentatives de rapports sexuels au cours des études dans le carnet SEP. Les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> 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 sexuelle et 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 « *Le médicament que vous prenez depuis le début de l'étude a-t-il amélioré vos érections?* » et 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 et 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 le tadalafil à 10 mg, de 23,9 chez ceux ayant reçu le 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 de base sur le tadalafil**

Variables d’efficacité	Placebo (N = 308)		Tadalafil à 10 mg (N = 321)		Tadalafil à 20 mg (N = 258)	
	Fin	Variation	Fin	Variation	Fin	Variation
<i>IIEF, score moyen</i>						
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*
<i>Carnet SEP, moyenne des réponses affirmatives par patient (%)</i>						
Question 2 (pénétration vaginale)	48 %	2,0 %	73 %	24 %*	80 %	27 %*
Question 3 (rapport sexuel réussi)	31 %	6,0 %	58 %	34 %*	70 %	39 %*

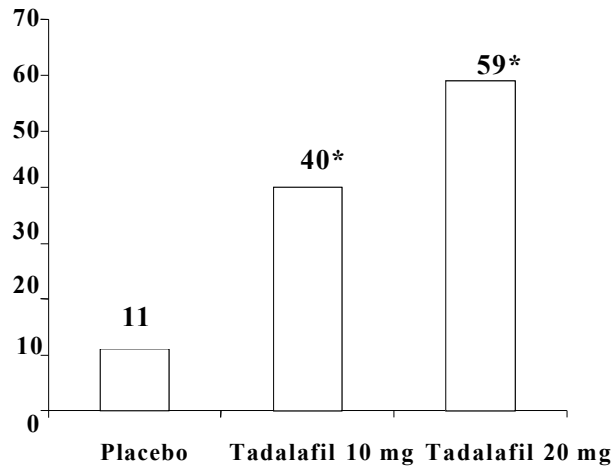
\*  $p < 0,001$  (Les comparaisons par paires entre le placebo et chaque traitement ont été ajustées par la méthode de Dunnett).

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 le tadalafil à 10 ou 20 mg que de ceux 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 des domaines de la fonction érectile IIEF (sommés des questions 1-5 et 15 du questionnaire IIEF)  
\*  $p < 0,001$  par rapport au placebo

**Figure 1. Pourcentage de patients chez qui la fonction érectile s’est normalisée au cours des essais cliniques de base 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 le 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.

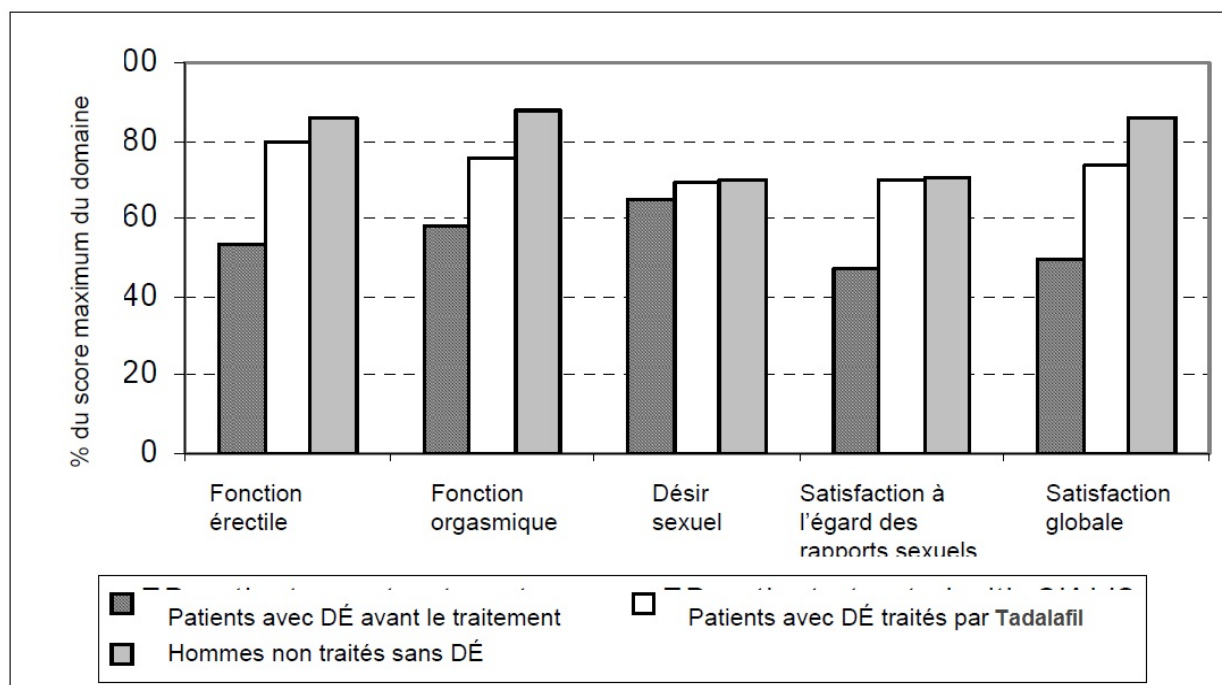
Le tableau 6 et la figure 2 présentent les scores moyens au départ et à la fin des essais chez les patients traités par le tadalafil à 20 mg au cours des essais sur l’efficacité primaire ainsi que les scores moyens obtenus chez un groupe de témoins d’âge semblable non atteints de DÉ pour chacun des cinq domaines du questionnaire IIEF.



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

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 sur le groupe témoin : Rosen RC, et al. Urology 1997;49(6):822-830.



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

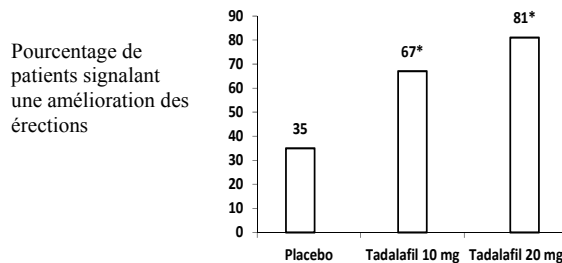
**Figure 2. Effet du tadalafil à 20 mg sur les domaines de la fonction sexuelle masculine du questionnaire IIEF**

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 les carnets 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 le tadalafil à 20 mg et 61 % chez les patients traités par le 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 %, 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 ou 20 mg a amélioré les érections par rapport au placebo selon la question d'évaluation globale (figure 3).

### Amélioration des érections : question d'évaluation globale †

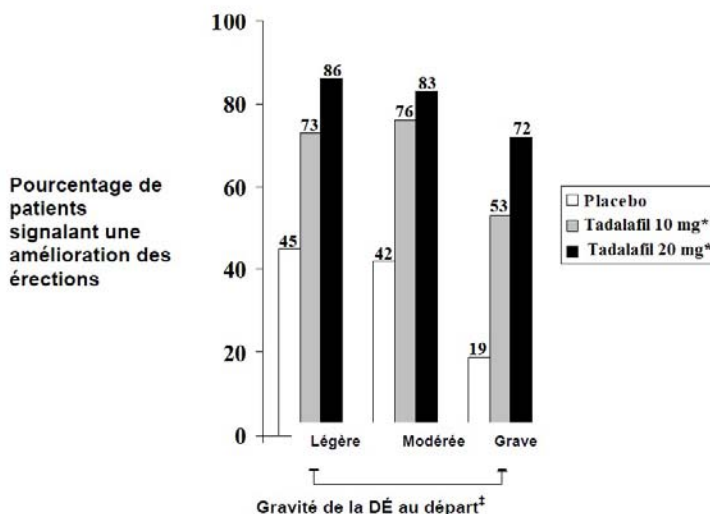


† Question d'évaluation globale : Le médicament que vous avez pris pendant cette étude a-t-il amélioré vos érections?  
\* $p < 0,001$  par rapport au placebo

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

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

## Amélioration des érections : question d'évaluation globale† en fonction de la gravité



† Question d'évaluation globale : Le médicament que vous avez pris pendant cette étude a-t-il amélioré vos érections?

‡ Gravité de la DÉ selon le score du domaine de la fonction érectile du questionnaire IIEF au départ : grave (1-10), modérée (11-16), légère (17-30)

\*  $p < 0,001$  pour le tadalafil à 10 et 20 mg par rapport au placebo dans chacune des catégories de 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 de base 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 sucré. Des patients diabétiques (N = 451) ont participé aux 5 études sur l'efficacité primaire menées auprès de patients ayant une DÉ et à l'étude menée spécifiquement pour évaluer l'efficacité du tadalafil chez des patients ayant une DÉ et atteints 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 le tadalafil à 20 mg et 59 % de ceux traités par le 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 et 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 de base sur Tadalafil**

Variables d'efficacité	Placebo (N = 141)		Tadalafil à 10 mg (N = 142)		Tadalafil à 20 mg (N = 119)	
	Fin	Variation	Fin	Variation	Fin	Variation
<i>IIEF, score moyen</i>						
Score du domaine de la fonction érectile	12,6	0,4	19,1	6,1*	19,9	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 démontré 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 et 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 du 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 le tadalafil à 10 ou 20 mg que chez ceux qui prenaient le placebo (56 % et 67 % par rapport 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 le tadalafil à 10 ou 20 mg que chez ceux qui prenaient le placebo (56 % et 62 % par rapport à 33 %, respectivement). Au cours de cet essai, les patients ont fait jusqu'à quatre tentatives de rapports sexuels admissibles. Chez 82 % des patients traités par le tadalafil à 20 mg qui ont fait au moins une tentative admissible (sur un maximum de quatre) 24 heures après la prise du médicament et chez 76 % des patients traités par le 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 et 20 mg est efficace de 30 minutes à 36 heures après la prise de la dose. Au cours des 12 semaines de traitement par le tadalafil à 10 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 positives 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 sous tadalafil à 10 et 20 mg par rapport au 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 et 24 heures après la prise de la dose chez des hommes atteints de dysfonction érectile. 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 le 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 prenant du tadalafil à 10 mg : sujets obtenant une rigidité pénienne  $\geq 55$  % pendant au moins 3 minutes consécutives**

Temps écoulé depuis 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 le 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 liés au traitement n'a pas été plus élevé que prévu chez les hommes traités par le tadalafil que dans une population témoin semblable. Toutefois, comme tous les inhibiteurs de la PDE5, le tadalafil ne doit pas être administré concomitamment avec un dérivé nitré (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Efficacité du tadalafil à 2,5 mg et 5 mg pour administration unique quotidienne chez les patients atteints de DÉ**

Le tadalafil pour administration unique quotidienne 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 sucré, l'hypertension et d'autres troubles cardiovasculaires. Deux de ces essais portaient sur la population générale de patients atteints de DÉ et un sur des patients ayant une DÉ et un diabète de type 1 ou de type 2.

Dans les 3 essais, le tadalafil a démontré 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 améliorait 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 du tadalafil pour administration unique quotidienne : 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	Variation	Fin	Variation	Fin	Variation
<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*.

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

**Tableau 10. Variables d'efficacité primaire du tadalafil pour administration unique quotidienne : 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	Variation	Fin	Variation	Fin	Variation
<i>IIEF, score moyen</i> Score du domaine de la fonction érectile	14,7	1,3	18,3	4,8*	17,9	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 %	%*
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*.

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

### **Le tadalafil à 5 mg pour administration unique quotidienne chez les patients atteints d'HBP et de DÉ/HBP**

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

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

Dans la première étude (LVHG, étude 1), 1 058 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 pour recevoir du tadalafil à 5 mg une fois par jour ou un placebo. Les patients atteints de troubles concomitants tels 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 hispanique.

Le principal paramètre d'efficacité dans ces deux études ayant évalué 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 randomisation. 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 des 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, et 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 et un âge moyen de 63,2 ans (plage de 44 à 87 ans), et ayant reçu du 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, respectivement.

Dans chacune de ces deux études, le tadalafil à 5 mg pour administration unique quotidienne 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 un an

**Tableau 11. Variations du score IPSS moyen chez les patients atteints d'HBP dans deux études sur le tadalafil pour administration unique quotidienne**

Score IPSS total	Étude 1			Étude 2		
	Placebo (n = 210)	Tadalafil à 5 mg (n = 212)	Valeur p	Placebo (n = 164)	Tadalafil à 5 mg (n = 161)	Valeur p
Départ	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



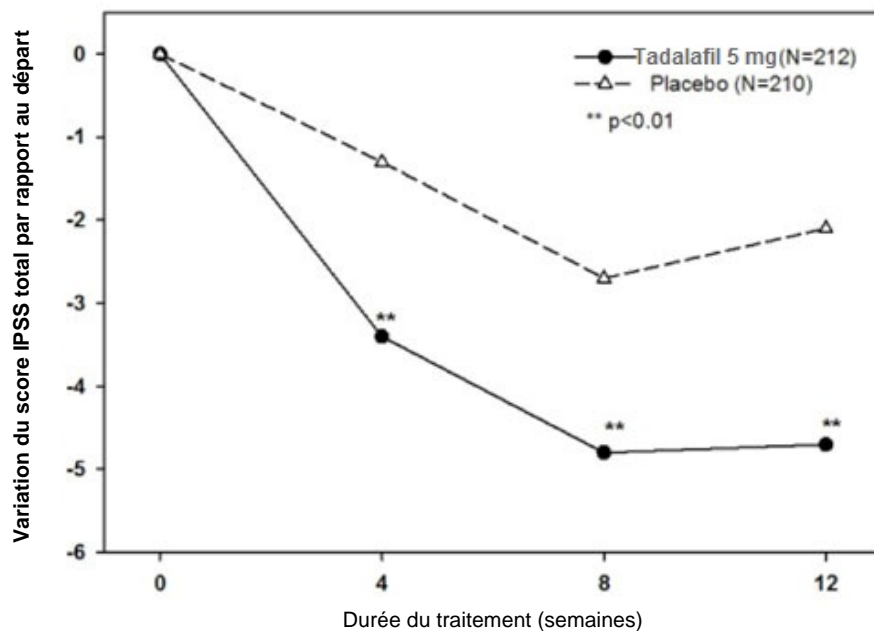


Figure 5. Variations du score IPSS moyen chez les patients atteints d'HBP à chacune des visites de l'étude 1

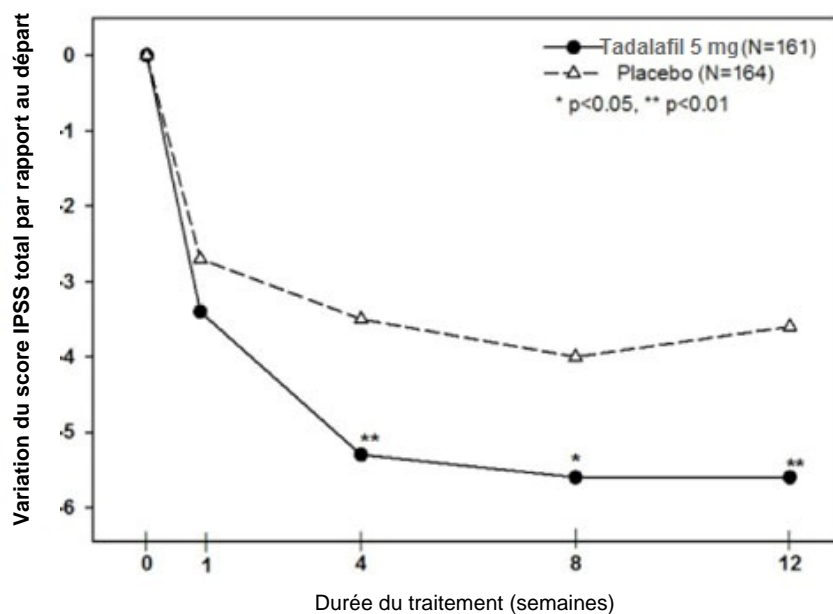


Figure 6. Variations du score IPSS moyen chez les patients atteints d'HBP à chacune des visites de l'étude 2

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, le tadalafil à 5 mg pour administration unique quotidienne 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 comme comparateur actif (LVID, *étude 3*) a confirmé 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 ayant reçu du tadalafil pour administration unique quotidienne ont présenté une amélioration significative sur le plan statistique du score IPSS total par rapport au départ, comparativement aux sujets du groupe placebo ( $p = 0,001$ ), de même que les patients ayant reçu la tamsulosine, comparativement au placebo ( $p = 0,023$ ). 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 du tadalafil pour administration unique quotidienne chez les hommes atteints simultanément de DÉ et d'HBP (LVHR, *étude 4*).

L'efficacité et l'innocuité du tadalafil pour administration unique quotidienne 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 de troubles concomitants tels que le diabète, l'hypertension ou une autre maladie cardiovasculaire étaient admissibles à l'étude. Parmi l'ensemble de la population, l'âge moyen était de 63 ans (plage de 45 à 83 ans), 93 % des sujets étaient de race blanche, 4 %, de race noire, 3 %, d'une autre race; 16 % des patients étaient d'origine hispanique.

Dans cette étude, les principaux paramètres étaient le score IPSS total et le score pour le domaine de la fonction érectile (FE) du questionnaire *International Index of Erectile Function* (IIEF). 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 et à la figure 7.

Le tadalafil à 5 mg pour administration unique quotidienne 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.

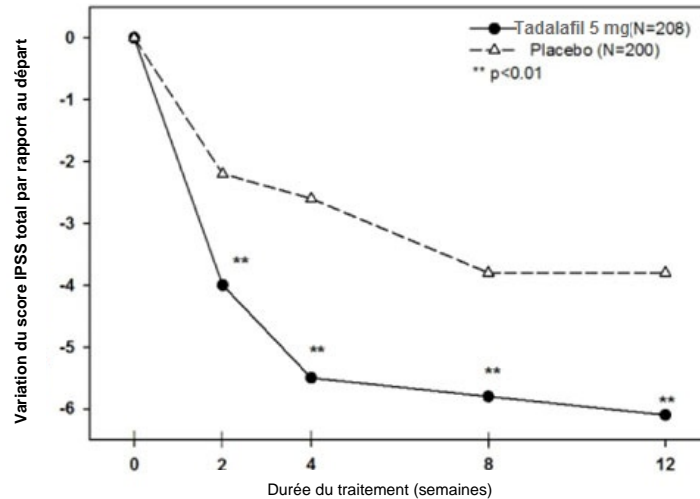
**Tableau 12. Variations du score IPSS moyen et du domaine FE du questionnaire IIEF avec le tadalafil à 5 mg pour administration unique quotidienne chez les patients atteints de DÉ et d'HBP**

	Placebo (n = 200)	Tadalafil à 5 mg (n = 208)	Valeur p
<b><u>Score IPSS total</u></b>			
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
<b><u>Score - domaine FE (FE-IIEF)</u></b>			
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 le tadalafil à 5 mg pour administration unique quotidienne chez les patients atteints de DÉ et d'HBP**

	Placebo (n = 200)	Tadalafil à 5 mg (n = 208)	Valeur p
<b><u>Indice des effets de l'HBP</u></b>			
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
<b><u>Rapport sexuel réussi (SEP3)</u></b>			
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

Le tadalafil pour administration univoquotidienne a entraîné une amélioration du score IPSS total au moment de la première évaluation prévue (semaine 2), laquelle 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/d'HBP à chacune des visites de l'étude 4**

Dans cette étude, l'effet du tadalafil à 5 mg pour administration univoquotidienne 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 recevant le tadalafil et dans le groupe placebo (*étude 4* : tadalafil à 5 mg : 1,6 mL/s, placebo : 1,2 mL/s); ces modifications n'ont toutefois pas été significativement différentes entre les groupes.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Généralités

Les phosphodiéstérases (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 leurs actions. Il y a onze classes connues de phosphodiéstérases, dont beaucoup ont des sous-types identifiés d'après leur structure et leur fonction. La phosphodiéstérase de type 5 (PDE5) est une enzyme hydrolysante majeure 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 moyenne ( $C_{max}$ ) 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 radiotracer 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 pour administration unquotidienne :**

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

## **TOXICOLOGIE**

Le tadalafil a été évalué au cours d'une série exhaustive d'études de toxicologie, y compris des déterminations 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 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 oncogène 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 19). Chez des chiens ayant reçu le 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 ou 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**

<b>Espèce, souche, Nombre/sexe/groupe Âge</b>	<b>Doses (mg/kg) Voie d'administration Durée des observations</b>	<b>Constatations importantes</b>
Souris, B6C3F1 3/sexe 8 semaines	400, 650, 1 000, 1 600, 2 000 Gavage 2 semaines	Mâles, 2 000 mg/kg : absence de gain de poids Dose létale médiane > 2 000 mg/kg
Souris, B6C3F1 10/sexe 8-9 semaines	0, 2 000 Gavage 2 semaines	Pas d'effets 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, 1 000, 1 600, 2 000 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 8-9 semaines	0, 2 000 Gavage 2 semaines	Pas d'effets Dose létale médiane > 2 000 mg/kg
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 au véhicule (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 au véhicule); 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 (page 1 de 2)**

Espèce, souche, Nombre/sexe/groupe Âge	Doses (mg/kg/jour) Voie d'administration Durée du traitement	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	≥ 200 mg/kg : augmentation de l'activité de la benzphétamine-N-déméthylase et augmentation minime 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 P450 Concentration sans effet observé = 800 mg/kg/jour
Rat Han Wistar 6/sexe 7-10 semaines	100, 200, 400, 800, 1 400, 2 000 (augmentation de la dose) 2 000 (7 doses quotidiennes) Gavage	Concentration sans effet observé = 2 000 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 nécropsiés après 1 mois) 7-8 semaines	0, 60, 100, 400, 800 Gavage 1 et 3 mois	≥ 60 mg/kg : augmentation de la concentration de 7-éthoxy-résorufine-O-dééthylase et augmentation minime du poids relatif du foie ≥ 100 mg/kg : 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, maigreur, réduction du poids corporel, réduction du poids du thymus avec atrophie légère Exposition systémique maximale obtenue à la dose de 200 mg/kg



**Tableau 15 : Résultats d'études sur la toxicité à long terme de doses répétées de tadalafil (page 2 de 2)**

Espèce, souche, Nombre/sexe/groupe Âge	Doses (mg/kg/jour) Voie d'administration Durée du traitement	Constatations importantes
Chien 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	$\geq 45$ mg/kg : maigreur, comportement amorphe, selles liquides $200$ mg/kg : 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 impubères 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 d'albumine et de calcium dans le plasma et inflammation vasculaire $\geq 10$ mg/kg : réduction du poids des testicules, altérations des testicules $\geq 60$ mg/kg : 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	$\geq 60$ mg/kg : 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	$\geq 60$ mg/kg : Oligospermie/aspermie dans les épидидymes et régression, vacuolisation et atrophie de l'épithélium des tubes séminifères des testicules; cet effet a semblé être partiellement réversible chez le 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 mois	0, 25, 100, 400 Capsule administrée par voie orale 1 an	<i>Mâles</i> , $\geq 25$ mg/kg : dégénérescence bilatérale et atrophie de l'épithélium des tubes séminifères des testicules <i>Femelles</i> , $\geq 100$ mg/kg : réduction du poids corporel <i>Mâles</i> , 400 mg/kg : 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

## POUVOIR CARCINOGENÈ

**Tableau 17 : 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

## POUVOIR MUTAGÈNE

**Tableau 18 : 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, 1 500, 2 500 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, 1 000, 1 500, 2 000 mg/kg	Aucune

## **REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE**

**Tableau 19 : 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 <sup>e</sup> jour de la gestation	<u>Femelles, 400 mg/kg</u> : 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, 1 000 Gavage Jours 6 à 15 de la gestation	Pas d'effets Concentration sans effet observé sur la mère et le développement embryofœtal = 1 000 mg/kg
Développement embryofœtal (segment II)	Rate, CD 25 femelles 12 semaines au moment de l'accouplement	0, 60, 200, 1 000 Gavage Jours 6 à 17 de la gestation	<u>1 000 mg/kg</u> : réduction du poids corporel 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)	Rate, CD 25 femelles 12 semaines au moment de l'accouplement	0, 60, 200, 1 000 0, 3, 10, 30, 200 Gavage Du 6 <sup>e</sup> jour de la gestation au 21 <sup>e</sup> jour après la mise bas	<u>1 000 mg/kg</u> : réduction du poids corporel de la mère, réduction de la consommation d'aliments <u>≥ 200 mg/kg</u> : 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 <sub>1</sub> = 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;168:1332B1336.
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  $\alpha$ -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, Casabe 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 produit de <sup>Pr</sup> CIALIS<sup>®</sup>, Numéro de contrôle : 197461, révisée le 22 novembre 2016. Eli Lilly Canada Inc.



## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### **Pr MYLAN-TADALAFIL** **Comprimés de tadalafil, USP** **2,5 mg, 5 mg 10 mg, 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 MYLAN-TADALAFIL et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur MYLAN-TADALAFIL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

**Lisez tous les renseignements dans ce feuillet attentivement avant de commencer à prendre le médicament.**

Conservez ce feuillet, car vous pourriez avoir besoin de le relire. Si vous avez des questions, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### *Qu'est-ce que MYLAN-TADALAFIL et à quoi sert-il?*

MYLAN-TADALAFIL est un médicament destiné au traitement :

- de la dysfonction érectile (DÉ) (trouble qui désigne l'incapacité à obtenir ou à maintenir une érection suffisante pour avoir des rapports sexuels);
- des signes et des symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). Les symptômes en question comprennent un besoin fréquent d'uriner, la sensation que la vessie n'est pas complètement vide après avoir uriné, ou une miction douloureuse;
- de la DÉ et des signes et des symptômes de l'HBP.

#### *Action du médicament :*

MYLAN-TADALAFIL fait partie d'un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5.

*Traitement de la DÉ :* Après une stimulation sexuelle, MYLAN-TADALAFIL facilite le relâchement des vaisseaux sanguins du pénis, ce qui permet au sang d'y entrer et ainsi d'améliorer la fonction érectile.

Il est important de noter que MYLAN-TADALAFIL n'agit qu'en présence d'une stimulation sexuelle. À lui seul, MYLAN-TADALAFIL n'accroît pas le désir sexuel.

*Traitement de l'HBP et de la DÉ/HBP :* MYLAN-TADALAFIL agit en relâchant les muscles de la prostate et de la vessie, ce qui permet de diminuer les symptômes de l'HBP.

#### **Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

##### *Ne prenez pas MYLAN-TADALAFIL :*

- Si vous prenez des médicaments contenant une forme quelconque de dérivé nitré (par voie orale, sublinguale [sous la langue], transdermique ou en inhalation). De la même façon, les hommes qui prennent MYLAN-TADALAFIL ne doivent jamais prendre de dérivé nitré. De nombreux médicaments d'ordonnance administrés pour le traitement de l'angine de poitrine (douleur thoracique causée par la maladie cardiaque) contiennent des dérivés nitrés comme la nitroglycérine, le mononitrate d'isosorbide ou le dinitrate d'isosorbide. Si on vous a déjà prescrit un dérivé nitré, que vous l'avez pris ou non, ou si vous n'êtes pas certain, parlez-en à votre médecin

**Si vous prenez MYLAN-TADALAFIL avec un médicament qui contient un dérivé nitré ou avec un dérivé nitré quelconque (par exemple, le nitrite de pentyle ou « poppers »), une chute de tension artérielle soudaine pouvant mettre votre vie en danger pourrait survenir. Vous pourriez être étourdi, vous évanouir ou même avoir une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.**

- Ne prenez pas MYLAN-TADALAFIL si vous avez déjà eu une réaction allergique au tadalafil ou à un des ingrédients entrant dans la composition des comprimés MYLAN-TADALAFIL (voir liste ci-dessous).
- Ne prenez pas MYLAN-TADALAFIL si vous avez déjà présenté une neuropathie optique antérieure ischémique non artéritique (NOAINA), une affection qui entraîne une baisse ou une perte soudaine de la vision dans un œil ou les deux yeux.
- Ne prenez pas MYLAN-TADALAFIL si vous prenez du **riociguat (ADEMPAS®)**.

#### **Ingrédient médicamenteux :**

Tadalafil

#### **Ingrédients non médicinaux :**

Acétone (trace), croscarmellose de sodium, diméthylsulfoxyde (trace), hypromellose, oxyde de fer jaune, lactose anhydre, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, poloxamère, povidone, silice colloïdale anhydre, laurilsulfate de sodium, dioxyde de titane, et triacétine. MYLAN-TADALAFIL à 2,5 mg contient également : talc et oxyde de fer rouge; MYLAN-TADALAFIL à 5 mg contient également : talc; MYLAN-TADALAFIL à 10 mg et 20 mg contient : oxyde de fer noir.

#### **Formes posologiques :**

MYLAN-TADALAFIL est présenté sous forme de comprimés pelliculés jaunes ou jaune orange. Les comprimés ont une forme

d'amande biconvexe et sont gravés d'un « M » sur une face et de « TL5 » (comprimés à 2,5 mg), « TL6 » (comprimés à 5 mg), « TL7 » (comprimés à 10 mg), ou « TL8 » (comprimés à 20 mg) sur l'autre face. La substance active est le tadalafil. Chaque comprimé MYLAN-TADALAFIL renferme 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ou 20 mg de tadalafil.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Avant de prendre MYLAN-TADALAFIL, parlez à votre médecin si vous avez ou avez déjà eu un des troubles ci-dessous :**

- Crise cardiaque ou autre maladie cardiaque : L'activité sexuelle peut poser un risque chez les patients qui souffrent d'une maladie cardiaque parce qu'elle exige un effort cardiaque. Avant de commencer tout traitement de la dysfonction érectile, demandez à votre médecin si votre cœur est assez solide pour fournir l'effort supplémentaire qu'exigent les rapports sexuels. Si vous avez des douleurs thoraciques, des étourdissements ou des nausées pendant un rapport sexuel, mettez-y fin et informez le médecin du problème.
- Accident vasculaire cérébral
- Hypotension ou hypertension non maîtrisée
- Trouble hépatique ou rénal
- Anémie drépanocytaire (anomalie des globules rouges), myélomes multiples (cancer de la moelle osseuse), ou leucémie (cancer des globules sanguins)
- Ulcère gastro-duodéal ou tout autre trouble hémorragique
- Déformation du pénis
- Perte de vision grave, y compris en raison d'un trouble appelé neuropathie optique antérieure ischémique non artéritique (NOAINA). Le type de diminution ou perte de la vue connue sous le nom de NOAINA a été rarement signalé après la prise de tadalafil ou d'autres inhibiteurs de la PDE5. La perte de vision peut être partielle ou complète, survenir dans un œil ou, très rarement, dans les deux yeux. Bien que, dans certains cas, elle puisse s'améliorer avec le temps, elle peut également être irréversible. Si vous présentez de façon temporaire ou permanente une perte de vue ou des changements dans la vision alors que vous prenez MYLAN-TADALAFIL, cessez-en l'emploi et communiquez immédiatement avec votre médecin.
- Problèmes d'audition : une diminution ou une perte soudaine de l'audition a été signalée avec les inhibiteurs de la PDE5, y compris le tadalafil. Il n'a pas été établi si ces effets sont directement liés à la prise de ces médicaments ou à d'autres facteurs.
- Intolérance au lactose (sucre du lait) : MYLAN-TADALAFIL contient une petite quantité de lactose.

L'administration concomitante de MYLAN-TADALAFIL et d'un alphabloquant n'est pas recommandée si vous présentez des symptômes d'HBP.

MYLAN-TADALAFIL ne protège pas contre les maladies transmissibles sexuellement, y compris contre le VIH/SIDA.

Des études à long terme ont démontré que le tadalafil peut diminuer la concentration des spermatozoïdes chez certains hommes. La pertinence de cet effet sur la fertilité des hommes n'est pas connue.

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

Lors du traitement de la DÉ par tadalafil, des cas de diarrhée ont été signalés plus fréquemment chez les patients de 65 ans ou plus (2,5 % des patients).

Seul le médecin peut déterminer si MYLAN-TADALAFIL vous convient. Si vous êtes atteint de DÉ, le médecin vous fera subir un examen physique pour diagnostiquer la dysfonction érectile et il déterminera si vous pouvez prendre MYLAN-TADALAFIL seul ou avec tout autre médicament que vous prenez déjà. Si vous présentez des problèmes urinaires, vous devrez subir un examen physique afin de diagnostiquer l'HBP et d'éliminer les autres causes possibles plus graves, comme un cancer de la prostate.

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre ou des produits de santé naturels.

Les médicaments susceptibles d'interagir avec MYLAN-TADALAFIL comprennent :

- les dérivés nitrés (voir section précédente)
- la rifampicine (un antibactérien administré contre la tuberculose)
- le kétoconazole ou l'itraconazole (administrés contre les infections fongiques)
- l'érythromycine (un antibactérien)
- un inhibiteur de la protéase tel que le ritonavir et le saquinavir (administrés contre l'infection au VIH)

Si vous prenez MYLAN-TADALAFIL, vous ne devez prendre aucun autre traitement contre la dysfonction érectile, ni aucun autre inhibiteur de la PDE5 dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HAP), tel que ADCIRCA<sup>MC</sup> (tadalafil) ou REVATIO<sup>MC</sup> (sildénafil).

Si vous prenez les médicaments suivants, dites-le à votre médecin :

- médicaments pour le traitement de l'hypertension

- alphabloquants (tels que la doxazosine) pour le traitement des troubles de la prostate.

La prise de MYLAN-TADALAFIL peut accentuer la baisse de la tension artérielle produite par ces médicaments.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Ce médicament vous a été prescrit personnellement et vous ne devez le donner à personne. Ce médicament peut être nuisible pour d'autres, même s'ils présentent les mêmes symptômes que vous.

#### Comment prendre MYLAN-TADALAFIL :

Pour prendre MYLAN-TADALAFIL, conformez-vous toujours exactement aux directives de votre médecin. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien. Vous ne devez pas prendre une dose supérieure à celle prescrite par votre médecin.

Les comprimés de MYLAN-TADALAFIL doivent être pris par la bouche. Avalez le comprimé entier avec de l'eau.

Vous pouvez prendre MYLAN-TADALAFIL avec ou sans aliments.

La consommation d'alcool peut diminuer la capacité à obtenir une érection et peut aussi causer une baisse temporaire de la tension artérielle.

Il y a deux façons de prendre les comprimés MYLAN-TADALAFIL pour traiter la DÉ : un comprimé à 20 mg « au besoin », ou une dose quotidienne plus faible de 5 mg. Jusqu'à 5 jours peuvent s'écouler avant que des concentrations sanguines stables de MYLAN-TADALAFIL pour administration quotidienne soient atteintes.

#### Pour les patients atteints de DÉ :

- Essayez d'avoir des relations sexuelles à différents moments pour voir ce qui fonctionne le mieux pour vous et votre partenaire.
- MYLAN-TADALAFIL ne fonctionne qu'en présence de stimulation sexuelle.
- Si vous n'obtenez pas les résultats escomptés, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

**MYLAN-TADALAFIL « au besoin » :** La dose recommandée est d'un comprimé (20 mg) avant l'activité sexuelle, au besoin. Vous ne devez PAS prendre une dose supérieure à la dose prescrite, soit un comprimé de MYLAN-TADALAFIL de 10 mg ou 20 mg par jour. Les doses de 10 mg et de 20 mg ne sont pas recommandées pour une administration quotidienne continue.

Vous pouvez avoir des rapports sexuels dans les 30 minutes après avoir pris le comprimé et jusqu'à 36 heures après. Le délai d'action de MYLAN-TADALAFIL varie d'une personne à l'autre.

#### MYLAN-TADALAFIL pour administration quotidienne :

Traitement de la DÉ : Votre médecin pourra recommander que vous preniez un comprimé MYLAN-TADALAFIL (5 mg ou 2,5 mg) pour administration quotidienne chaque jour, à peu près à la même heure, quel que soit le moment où vous ayez prévu d'avoir une relation sexuelle.

Traitement de l'HBP et de la DÉ/HBP : Votre médecin pourra recommander que vous preniez un comprimé de MYLAN-TADALAFIL à 5 mg pour administration quotidienne chaque jour, à peu près à la même heure.

#### Surdose :

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, MYLAN-TADALAFIL peut avoir des effets secondaires. Ces effets sont généralement légers ou modérés.

Les effets secondaires les plus courants sont les maux de tête, l'indigestion, le mal de dos, les douleurs musculaires, la congestion nasale, les rougeurs du visage, les étourdissements et une tension artérielle élevée.

Effets secondaires peu courants : enflure des paupières, douleurs oculaires, hyperémie conjonctivale (yeux rouges) et réactions allergiques (y compris éruptions cutanées).

Dans de rares cas, il est possible que MYLAN-TADALAFIL cause une érection prolongée qui peut être douloureuse. **Si vous avez une érection qui dure plus de 4 heures, contactez votre médecin immédiatement. Si ce problème n'est pas traité immédiatement, des lésions du tissu pénien et une dysfonction érectile permanentes peuvent survenir.**

Une diminution ou perte soudaine de la vue est survenue rarement après la prise de médicaments oraux contre la dysfonction érectile, y compris le tadalafil. Les personnes ayant déjà présenté une perte de vision appelée neuropathie optique ischémique antérieure non artérielle (NOIANA) présentent un plus grand risque de souffrir d'un deuxième épisode. Si vous avez une baisse ou une perte de la vision dans un oeil ou dans les deux yeux, cessez de prendre MYLAN-TADALAFIL et téléphonez immédiatement à votre médecin.

**Si vous prenez MYLAN-TADALAFIL et que vous ressentez des douleurs thoraciques pendant ou après l'activité sexuelle, ne prenez PAS de dérivé nitré, mais consultez un médecin immédiatement.**

Si des effets secondaires autres que ceux énumérés ci-dessus surviennent, dites-le à votre médecin ou à un pharmacien.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.**

Effet/Symptôme	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez le traitement et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>			
Maux de tête	✓		
Indigestion	✓		
Mal de dos	✓		
Douleurs musculaires	✓		
Congestion nasale	✓		
Rougeurs du visage	✓		
<b>Peu fréquent</b>			
Enflure des paupières	✓		
Douleurs oculaires	✓		
Yeux rouges	✓		
Étourdissements	✓		
Réactions allergiques		✓	
<b>Rare</b>			
Érection prolongée			✓
Douleurs thoraciques			✓
Perte de vision			✓
Perte de l'audition			✓
Amnésie transitoire			✓

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Advenant un effet inattendu au cours du traitement par MYLAN-TADALAFIL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

On doit conserver MYLAN-TADALAFIL entre 15°C et 30 °C.

**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 des 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 ce document à [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca).

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de préparation : Le 7 février 2017



Mylan Pharmaceuticals ULC  
Etobicoke, ON M8Z 2S6  
1-800-575-1379  
[www.mylan.ca](http://www.mylan.ca)