

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

P
APO-TADALAFIL

comprimés de tadalafil

Norme Apotex

Comprimés à 2,5 mg, 5 mg (pour administration *uniquotidienne*)

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)**

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9**

Numéro de contrôle : 203421

**DATE DE RÉVISION :
20 mars 2017**

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	16
SURDOSAGE.....	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
CONSERVATION ET STABILITÉ	25
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	26
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
ESSAIS CLINIQUES.....	27
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	42
TOXICOLOGIE	43
TOXICITÉ AIGUË	44
TOXICITÉ À LONG TERME	45
POUVOIR CARCINOGENE	47
POUVOIR MUTAGÈNE.....	47
REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE	49
BIBLIOGRAPHIE	50
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	54

P APO-TADALAFIL
Comprimés de tadalafil
Norme Apotex

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentrations	Ingrédients non médicinaux d'importance sur le plan clinique
Orale	Comprimés à 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg	cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge (comprimés à 2,5 mg seulement), poloxamère, polyéthylèneglycol, et stéarate de magnésium.

Pour une liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

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

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

Personnes âgées (> 65 ans) :

L'âge seul ne justifie pas 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.)

Enfants (< 18 ans) :

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

Le 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 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.

Réactions d'hypersensibilité

Le tadalafil ne doit pas être administré aux patients ayant une hypersensibilité connue au tadalafil ou à l'un des composants des comprimés (voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

Neuropathie optique antérieure ischémique non artéritique

Le 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 le 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.

Information des patients au sujet des maladies transmissibles sexuellement

Le 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 le 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 le 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 cardiovasculaire 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 de la *New York Heart Association* au cours des 6 derniers mois
- patients présentant des arythmies non maîtrisées, une hypotension (< 90/50 mm Hg) ou une hypertension non maîtrisée
- patients ayant eu un accident vasculaire cérébral au cours des 6 derniers mois
- patients 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 *uniquotidienne* Tadalafil

Les médecins doivent savoir que l'administration uniquotidienne 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 alpha-bloquants, 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.

Ophthalmologie/vue

Des cas de perte de vue soudaine ayant un lien temporel avec l'utilisation d'inhibiteurs de la PDE5 y compris 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 tadalafil. Les risques sont plus élevés chez les patients ayant déjà présenté une NOAINA. L'utilisation d'inhibiteurs de la PDE-5, y compris CIALIS, 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 du tadalafil et d'obtenir immédiatement des soins médicaux s'ils constatent des changements de la vision ou une diminution ou perte soudaine de la vue dans un œil ou les deux yeux.

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 après la commercialisation). Les médecins doivent recommander aux patients de cesser l'emploi du tadalafil et de consulter rapidement un médecin en cas de diminution ou de perte soudaine de l'audition.

Alpha-bloquants et antihypertenseurs

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante d'un inhibiteur de la PDE5 et d'un alpha-bloquant. Les inhibiteurs de la PDE5, y compris le tadalafil, et les alpha-bloquants 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 médicaments à ces deux classes thérapeutiques 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 (p. ex., évanouissement). Avant de prescrire le tadalafil, il convient d'évaluer soigneusement les aspects suivants :

HBP :

- L'efficacité de l'administration concomitante d'un alpha-bloquant et de tadalafil dans le traitement de l'HBP n'a pas fait l'objet d'études appropriées; l'association de tadalafil et d'un alpha-bloquant 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'alpha-bloquant. Les patients ayant présenté une instabilité hémodynamique avec un alpha-bloquant seul courrent 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 alpha-bloquant à la plus faible dose. Une augmentation graduelle de la dose de l'alpha-bloquant 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 alpha-bloquant 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 tadalafil à 10 ou à 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 le tadalafil « *au besoin* » doit être abandonné (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le tadalafil à 5 mg pour administration *uniquotidienne* 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 du tadalafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5 utilisés pour 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 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 gastro-duodénal en évolution. Par conséquent, le 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 pour le traitement de la DÉ, environ 19 % étaient âgés de 65 ans et plus, tandis qu'à peu près 2 % étaient âgés de 75 ans et plus. Du nombre total de sujets ayant participé aux études cliniques sur le tadalafil pour le traitement de 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 ≥ 75 ans) et les sujets plus jeunes (≤ 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 le tadalafil à 10 ou à 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 le 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 le tadalafil à ces patients.

Tadalafil à 5 mg pour administration *uniquotidienne* 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 *uniquotidienne* 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 du tadalafil à 10 ou à 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).

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 le tadalafil à ces patients.

Le tadalafil à 5 mg pour administration *uniquotidienne* 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 *uniquotidienne* n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Femmes enceintes ou qui allaient

Le 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)

Le tadalafil n'est pas indiqué chez les personnes de moins de 18 ans.

EFFETS 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 *uniquotidienne*, 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 II et III 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 *uniquotidienne* 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 II et III.

Tableau 1 : Effets indésirables signalés par au moins 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 II et III

Effet indésirable	Schémas posologiques du tadalafil (patients atteints de DÉ) :			
	« au besoin » (10, 20 mg)		administration <i>uniquotidienne</i> (2,5, 5 mg)	
	% de patients	% 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 des étourdissements (1,7 %), une enflure des paupières (0,3 %), une sensation décrite comme une douleur oculaire (0,3 %) et une 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 %) au cours des 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 III d'une durée de 12 semaines, le taux d'abandons en raison des effets indésirables chez les patients traités par le tadalafil pour administration *uniquotidienne* 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 au moins 2 % des patients atteints d'HBP traités par le tadalafil à 5 mg pour administration *uniquotidienne*, et plus souvent avec le médicament qu'avec le placebo

Effet indésirable	Tadalafil pour administration <i>uniquotidienne</i> (5 mg) (n = 373)	Placebo (n = 376)
Maux de tête	3 %	2 %
Dyspepsie	3 %	0,3 %
Dorsalgie	2 %	1 %
Hypertension	2 %	1 %

Dans une autre étude contrôlée par placebo d'une durée de 12 semaines menée auprès de patients atteints d'HBP et comprenant un groupe témoin recevant un médicament actif (tamsulosine à 0,4 mg/jour), les taux d'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 *uniquotidienne*, par la tamsulosine et par le placebo, respectivement. Les effets indésirables suivants ont été signalés (tableau 3) :

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

Effet indésirable	Tadalafil pour administration <i>uniquotidienne</i> (5 mg) (n = 171)	Tamsulosine (0,4 mg/jour) (n = 168)	Placebo (n = 172)
Maux de tête	3 %	4 %	1 %
Dorsalgie	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 III d'une durée de 12 semaines, le taux d'abandons en raison des effets indésirables chez les patients traités par le tadalafil pour administration *uniquotidienne* 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 au moins 2 % des patients atteints de DÉ/HBP traités par le tadalafil à 5 mg pour administration *uniquotidienne*, et plus souvent avec le médicament qu'avec le placebo

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

Les effets indésirables additionnels survenus chez moins de 2 % des patients pour le traitement de l'HBP ou de la DÉ/HBP par le tadalafil pour administration *uniquotidienne* 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 *uniquotidienne* 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, œdème périphérique

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

Appareil digestif - anomalies dans les résultats des épreuves 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 cutanées - 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 après la commercialisation

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

Oreille : 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 et ont également pu jouer un rôle dans la survenue des effets indésirables d'ordre otologique. Dans de nombreux cas, les renseignements fournis dans le cadre du suivi médical étaient limités. Il est impossible de déterminer si ces effets sont directement liés à la prise du 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 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 le 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).

Alpha-bloquants : Conformément aux effets vasodilatateurs des alpha-bloquants et des inhibiteurs de la PDE5, l'emploi concomitant du tadalafil et des alpha-bloquants 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'alpha-bloquant (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, un antagoniste sélectif des récepteurs alpha₁-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 ou 1_A]-adrénergiques, comme l'alfuzosine ou la tamsulosine.

Lorsque le tadalafil à 20 mg a été administré à des sujets en bonne santé recevant la dose recommandée (4 mg/jour ou 8 mg/jour) de doxazosine, un antagoniste des récepteurs alpha-adrénergiques, il y a eu une augmentation de l'effet hypotenseur de la doxazosine. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit le tadalafil à des patients prenant un alpha-bloquant tel que 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, dont celles des inhibiteurs calciques (amlodipine), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (énalapril), des bêta-bloquants (métaprolool), 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 bêta-bloquant ou un alpha-bloquant). 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 III 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 le tadalafil, les médecins doivent évaluer soigneusement si ses effets vasodilatateurs pourraient nuire aux patients présentant certains troubles sous-jacents, surtout en association avec l'activité sexuelle. Les patients qui sont plus sensibles aux vasodilatateurs comprennent ceux qui présentent une obstruction du tractus d'éjection ventriculaire gauche (p. ex., sténose aortique et cardiomyopathie hypertrophique obstructive) ou le rare syndrome d'atrophies multisystémiques, qui se manifeste par une grave altération de la maîtrise autonome de la tension artérielle.

Alcool : Le tadalafil n'a pas modifié les concentrations d'alcool, et vice versa. 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 qui est observée 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 le 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 H₂ : La hausse du pH gastrique résultant de l'administration d'un antagoniste des récepteurs H₂, 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 cette 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), un puissant inhibiteur sélectif de l'isoforme CYP3A4, a augmenté l'ASC du tadalafil de 312 % et sa C_{max} 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 sa C_{max} 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_{max} après la prise d'une dose de 20 mg de tadalafil.

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 le 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 *uniquotidienne* 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 du tadalafil.

Inducteurs du cytochrome P450 : Des 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), un inducteur sélectif de l'isoforme CYP3A4, a réduit l'ASC du tadalafil de 88 % et sa C_{max} de 46 % après la prise d'une dose de 10 mg de tadalafil.

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, sans toutefois qu'il soit justifié d'ajuster la posologie.

La réduction de l'exposition au tadalafil lors de l'administration concomitante avec de la rifampine ou un autre inducteur de l'isoforme CYP3A4 est susceptible de réduire l'efficacité du tadalafil pour administration unquotidienne. Cependant, le degré de diminution de l'efficacité n'a pas été établi.

Effets possibles du 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) – Des doses de 10 et de 20 mg de tadalafil 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. Une discussion basée sur l'efficacité et la tolérabilité doit avoir lieu entre le médecin et le patient, au sujet de la posologie et du schéma posologique. Le tadalafil, utilisé dans le traitement de la DÉ, est efficace uniquement en présence d'une stimulation sexuelle.

Posologie du tadalafil « au besoin » :

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

Le tadalafil « *au besoin* » peut être administré en association avec un antagoniste sélectif des récepteurs alpha[1 ou 1_A]-adrénergiques, comme l'alfuzosine ou la tamsulosine, et ne requiert pas d'ajustement de la dose. Toutefois, lorsque le tadalafil est prescrit à des patients qui prennent des alpha-bloquants 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 kétococonazole) 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 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). (Voir également CONTRE-INDICATIONS, Dérivés nitrés et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Alpha-bloquants 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).

Tadalafil pour administration uniquotidienne :

La dose recommandée de tadalafil pour administration *uniquotidienne* 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. Le tadalafil peut être pris avec ou sans nourriture. 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 le tadalafil pour administration *uniquotidienne* est utilisé en concomitance avec des alpha-bloquants.

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 kétococonazole).

Le tadalafil pour administration *uniquotidienne* 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, Alpha-bloquants et Antihypertenseurs.

Traitements de l'HBP et de la DÉ/HBP :

La dose recommandée de tadalafil pour administration *uniquotidienne* pour 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. Le tadalafil peut être pris avec ou sans nourriture.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque le tadalafil pour administration *uniquotidienne* est utilisé en concomitance avec des alpha-bloquants. Le tadalafil n'est pas recommandé en association avec des alpha-bloquants dans le traitement de l'HBP (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Alpha-bloquant 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 kétocnazole). La dose peut être diminuée à 2,5 mg une fois par jour chez ces patients, selon la tolérabilité du patient au traitement.

Le tadalafil pour administration *uniquotidienne* 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, Alpha-bloquants 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 qui sont 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.

Traitements du priapisme

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

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

2^e démarche – Aspiration du pénis : Placer le patient en décubitus dorsal et pratiquer une anesthésie locale du pénis. Faire une ponction sur le corps de la verge à la position 2 heures ou à la position 10 heures et aspirer de 20 à 30 ml de sang 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^e démarche.

3^e démarche – Injection intracaverneuse d'un agoniste alpha-adrénergique : Si l'aspiration seule ne produit pas de détumescence, on peut injecter dans les corps caverneux une solution de phénylephrine (10 mg dans 19 ml d'une solution saline à 0,9 % = 500 mcg/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 phénylephrine 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 l'enzyme guanylyl cyclase, 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 trouve 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, des enzymes que l'on trouve 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, une enzyme que l'on trouve 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, une enzyme que l'on trouve 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 trouve 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

Des 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, métaproterolol, 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 III 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 alpha-bloquant 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 alpha₁-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 hypotenseurs de la doxazosine à 8 mg en produisant une baisse maximale moyenne de la TA systolique (TAS) en position debout qui était significativement supérieure à celle qui était observée avec le placebo (différence moyenne de 9,8 mm Hg). L'analyse des valeurs déviantes de TA a montré que le nombre de sujets ayant une TAS en position debout inférieure à 85 mm Hg était plus élevé après la prise de la doxazosine en concomitance avec le tadalafil (28 %) par rapport à la doxazosine administrée avec 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 recevant la tamsulosine n'a eu de baisse de la TAS inférieure à 85 mm Hg. Chez les sujets recevant l'alfuzosine, le tadalafil à 20 mg a également entraîné une baisse maximale de la TAS qui n'était pas significativement différente de celle observée avec le placebo (différence moyenne de 4,35 mm Hg). Un sujet prenant l'alfuzosine a eu une TAS 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 en concomitance 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 des mesures électrocardiographiques liés au tadalafil, y compris de l'intervalle QTc, après l'administration de doses uniques de tadalafil allant jusqu'à 500 mg et après l'administration de doses multiples allant jusqu'à 100 mg une fois par jour pendant 21 jours à des sujets en bonne santé. On a effectué des électrocardiogrammes avant et après la prise du médicament entre le moment prévu de l'obtention du T_{max} du tadalafil (2 heures) et le moment prévu de l'obtention du T_{max} du principal métabolite (le méthylcatéchol glucuronidé; 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 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 MODE D'ACTION ET 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 de 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 autre 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 inexplicées 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 du tadalafil ont signalé qu'ils étaient nettement plus satisfaits des rapports sexuels d'un point de vue statistique que les partenaires des patients recevant un placebo.

Dans l'ensemble, le tadalafil a été uniformément efficace dans une population de patients vaste et représentative comprenant des patients atteints de DÉ à divers degrés (légère, modérée, grave), de causes diverses (y compris des patients atteints de diabète), de divers âges (de 21 à 86 ans) et de diverses origines ethniques. On a observé une amélioration soutenue et statistiquement significative de la fonction érectile chez les patients recevant le tadalafil par rapport à ceux recevant le placebo. La durée de la réponse au tadalafil a été évaluée à domicile et au cabinet du médecin au moyen du RIGISCAN^{MC}. Ces études ont montré que la dose de 20 mg de tadalafil améliorait de façon significative la capacité des patients à avoir un rapport sexuel réussi dès 16 minutes après la prise du médicament et jusqu'à 36 heures après. L'effet du traitement ne s'est pas atténué avec le temps.

Études sur les effets du tadalafil chez les patients atteints d'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 uniquotidienne sur la pression du détrusor au moment du débit urinaire maximal (pdet Q_{max}) chez 200 hommes atteints d'HBP. Les sujets étaient âgés en moyenne de 59 ans et la majorité d'entre eux (64 %) étaient atteints d'HBP grave (IPSS ≥ 20). Le tadalafil à 20 mg pour administration uniquotidienne 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 *uniquotidienne* chez des hommes recevant une dose stable d'un alpha-bloquant (tamsulosine, alfuzosine, doxazosine, térazosine) en raison d'une HBP. L'âge moyen des sujets était de 67 ans (25 % ≥ 75 ans).

Lorsque le tadalafil à 5 mg pour administration *uniquotidienne* ou un placebo ont été ajoutés à une dose stable d'un alpha-bloquant 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 et possiblement associés 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 mcg/L à la dose de 10 mg et de 378 mcg/L à la dose de 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 nourriture. 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 glucuronidé. 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 en fonction du temps et de la dose. Aux 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 états pathologiques particuliers

Personnes âgées – Chez des hommes âgés en bonne santé (65 ans et plus), on a observé une clairance inférieure du tadalafil administré par voie orale, ce qui 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes ayant une insuffisance hépatique et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le tadalafil à 5 mg pour administration *uniquotidienne* peut être envisagé pour 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 *uniquotidienne* 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 le tadalafil « *au besoin* » doit être abandonné (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes ayant une insuffisance rénale et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le tadalafil à 5 mg pour administration *uniquotidienne* 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 *uniquotidienne* n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

Patients atteints de diabète sucré – Chez des hommes atteints de diabète sucré 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 au médicament (ASC et C_{max}) entre les personnes plus âgées (de 70 à 85 ans) et les sujets plus jeunes (≤ 60 ans). Aucune différence pertinente sur le plan clinique n'a été notée quant à l'exposition au tadalafil entre les patients atteints d'HBP et les sujets en bonne santé. Aucun ajustement de la dose n'est donc recommandé.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante, entre 15° C et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-TADALAFIL en comprimés à 2,5 mg (pour administration *uniquotidienne*) : Comprimés pelliculés jaune pâle, biconvexes et en forme d'amande, portant l'inscription « APO » gravée sur un côté et « T2.5 » sur l'autre. Offert en flacons de 100 comprimés.

APO-TADALAFIL en comprimés à 5 mg (pour administration *uniquotidienne*) : Comprimés pelliculés jaunes, biconvexes et en forme d'amande, portant l'inscription « APO » gravée sur un côté et « T5 » sur l'autre. Offert en flacons de 100 comprimés.

APO-TADALAFIL en comprimés à 10 mg (pour administration « *au besoin* ») : Comprimés pelliculés jaunes, biconvexes et en forme d'amande, portant l'inscription « APO » gravée sur un côté et « T10 » sur l'autre. Offert en plaquettes alvéolées de 4 comprimés et en flacons de 100 comprimés.

APO-TADALAFIL en comprimés à 20 mg (pour administration « *au besoin* ») : Comprimés pelliculés jaunes, biconvexes et en forme d'amande, portant l'inscription « APO » gravée sur un côté et « T20 » sur l'autre. Offert en plaquettes alvéolées de 4 comprimés et en flacons de 100 comprimés.

- Chaque comprimé contient soit 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ou 20 mg de tadalafil ainsi que les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge (comprimés à 2,5 mg seulement), poloxamère, polyéthylèneglycol, et stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

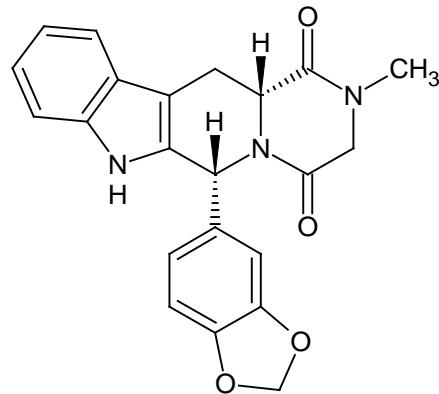
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : tadalafil

Nom chimique : (6*R*,12*aR*)-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-méthyl-2,3,6,7,12,12*a*-hexahydropyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-*b*]indole-1,4-dione

Formule développée :



Formule empirique : C₂₂H₁₉N₃O₄

Poids moléculaire : 389,40 g/mol

Description : Le tadalafil est une poudre blanche à jaune pâle, très légèrement soluble dans l'éthanol, franchement soluble dans le diméthylsulfoxyde et légèrement soluble dans le dichlorométhane.

Point de fusion : 302 °C – 303 °C

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative, randomisée, à double insu, croisée en deux phases et à dose unique a été menée auprès de 24 volontaires de sexe masculin à jeun et en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption du tadalafil après l'administration d'une dose unique (1 comprimé à 20 mg) d'APO-TADALAFIL ont été comparés et de CIALIS® (tadalafil) en comprimés. Les résultats des paramètres mesurés sont résumés au tableau ci-dessous :

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative Tadalafil (Dose unique de 20 mg : 1 comprimé à 20 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _t (ng•h/ml)	14 294,166 14 846,011 (31)	14 026,162 14 579,690 (29)	101,9	93,2 – 111,4
ASC _{inf} (ng•h/ml)	17 940,118 19 033,134 (35)	17 990,909 19 237,005 (37)	99,7	90,3 – 110,1
C _{max} (ng/ml)	475,758 490,884 (27)	456,889 467,966 (24)	104,1	96,5 – 112,3
T _{max} ‡ (h)	3,00 (1,67 – 6,00)	3,00 (0,75 – 12,00)		
t _{1/2} § (h)	30,45 (35)	32,33 (43)		

* Comprimés APO-TADALAFIL (tadalafil) à 20 mg (Apotex inc.).
 † Les comprimés CIALIS® (tadalafil) à 20 mg (Eli Lilly Canada Inc.) ont été achetés au Canada.
 ‡ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement
 § Moyennes arithmétiques (CV en %) seulement.

Essais cliniques déterminants sur le tadalafil « au besoin » pour 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 primaire (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 des maladies cardiovasculaires, y compris l'hypertension. Une autre étude sur l'efficacité primaire a été menée auprès de patients diabétiques atteints de DÉ.

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

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

Le questionnaire IIEF est un questionnaire de rappel qui a été administré à la fin d'une période initiale sans traitement puis aux visites de suivi après la 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 à 30), DÉ légère (17 à 25), DÉ modérée (11 à 16) et DÉ grave (1 à 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^e et 3^e questions de ce questionnaire étaient les suivantes : « *Avez-vous réussi à insérer votre pénis dans le vagin de votre partenaire?* » et « *Votre érection a-t-elle duré assez longtemps pour que vous réussissiez à avoir un rapport sexuel?* ».

Les critères d'évaluation secondaires portaient sur la satisfaction du patient à l'égard des rapports sexuels et à l'égard de sa vie/de ses relations sexuelles dans l'ensemble. Ils ont été évalués au moyen d'une question d'évaluation globale et des questions 4 et 5 du questionnaire SEP : la question d'évaluation globale était « *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 mg 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 déterminants sur le tadalafil

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

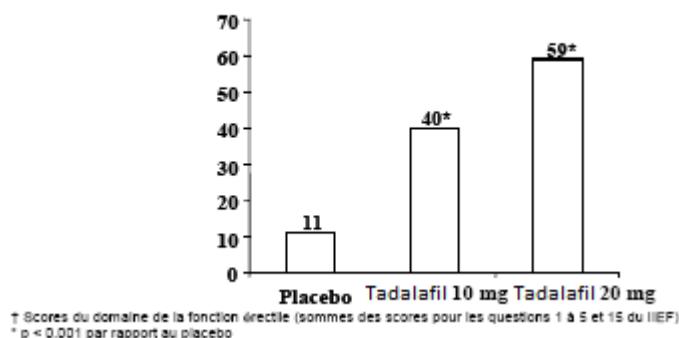


Figure 1 : Pourcentage de patients chez qui la fonction érectile s'est normalisée au cours des essais cliniques déterminants sur le tadalafil

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

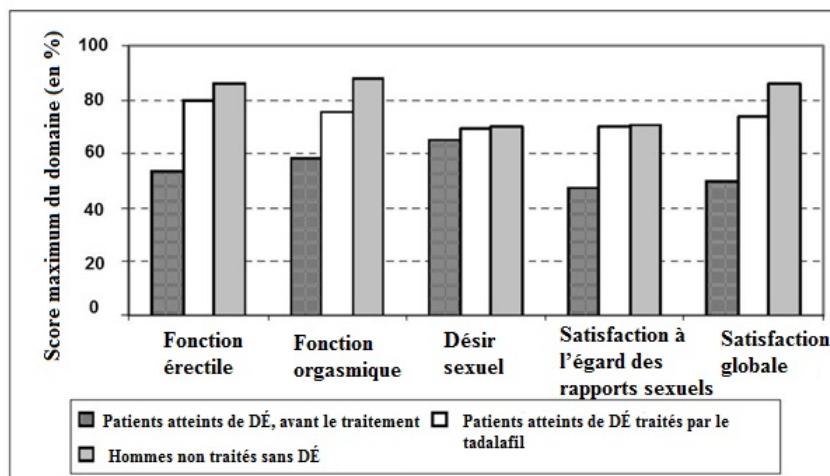


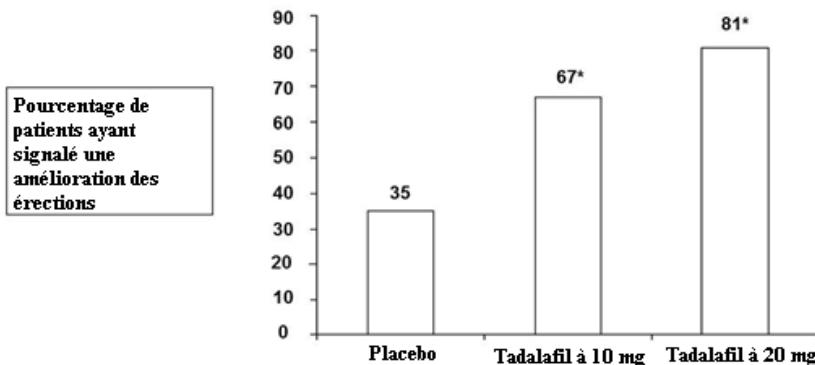
Figure 2 : Effet du tadalafil à 20 mg sur les domaines de la fonction sexuelle masculine du questionnaire IIEF

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 le tableau 5 ci-dessus).

Selon le carnet SEP (*Sexual Encounter Profile*), le tadalafil a produit une amélioration statistiquement significative de la capacité des patients à obtenir une érection suffisante pour la pénétration vaginale et à maintenir une érection permettant un rapport sexuel réussi. Au cours des études sur l'efficacité primaire, 75 % des tentatives de rapports sexuels ont été réussies chez les patients traités par 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 la question 4 du questionnaire SEP (changement moyen – placebo : 10 %, tadalafil à 10 mg : 37 %, tadalafil à 20 mg : 49 %; $p < 0,001$ par rapport au placebo pour les deux doses de tadalafil).

Au cours des études sur l'efficacité primaire, le tadalafil à 10 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[†]



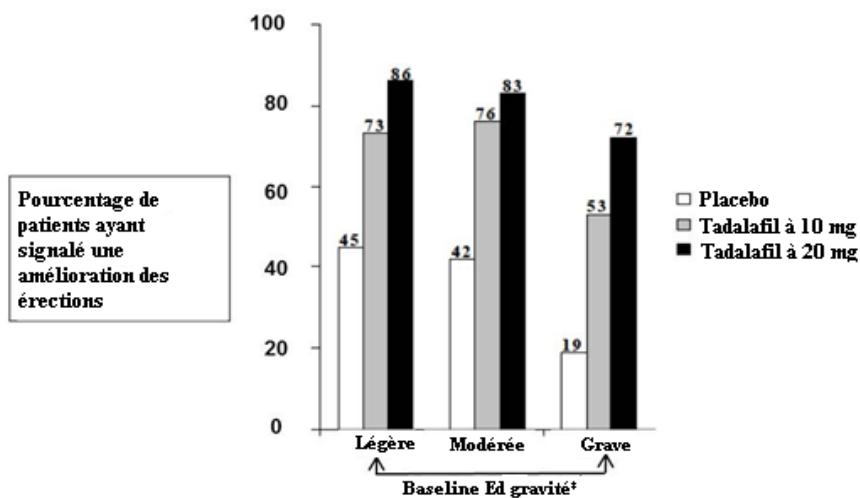
[†] Question d'évaluation globale : « Le médicament que vous prenez depuis le début de l'étude a-t-il amélioré vos érections ? »

* p < 0,001 par rapport au placebo

Figure 3 : Pourcentage de patients chez qui les érections se sont améliorées au cours des essais cliniques déterminants 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 de la DÉ



[†] Question d'évaluation globale : « Le médicament que vous prenez depuis le début de l'étude a-t-il amélioré vos érections ? »

[‡] Gravité de la DÉ déterminée par le score du domaine de la fonction érectile (FÉ) du questionnaire IIEF au départ; grave (1 à 10), modérée (11 à 16), légère (17 à 30)

* p < 0,001 pour le tadalafil à 10 et à 20 mg par rapport au placebo pour chacune des catégories de gravité de la DÉ

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

Efficacité chez les patients diabétiques ayant une DÉ

Le tadalafil est efficace pour le traitement de la DÉ chez les patients atteints de diabète sucré. Des patients diabétiques (N = 451) ont participé aux 5 études sur l'efficacité primaire menées auprès de patients ayant une DÉ et à une 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 déterminants sur le tadalafil

Variables d'efficacité	Placebo (n = 141)		Tadalafil à 10 mg (n = 142)		Tadalafil à 20 mg (n = 119)	
	Fin	Changement	Fin	Changement	Fin	Changement
<u>IIEF, score moyen</u>						
Score du domaine de la fonction érectile	12,6	0,4	19,1	6,1*	19,6	7,4*
Score du domaine de la satisfaction globale	4,9	0,3	6,2	1,6*	6,2	1,8*
<u>Carnet SEP, moyenne des réponses affirmatives par patient (%)</u>						
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 score du domaine de la fonction érectile (FÉ) 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 dans 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 le tadalafil à 20 mg et ceux prenant le placebo après 16 minutes.

Au cours d'un essai clinique mené pour déterminer la durée d'efficacité du tadalafil, le pourcentage de tentatives réussies de rapports sexuels environ 24 heures (de 22 à 26 heures) après la prise du médicament a été significativement plus élevé d'un point de vue statistique chez les patients traités par 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 qui prenaient 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 questionnaire 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 traités par le 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 prenant 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 III 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 le tadalafil que dans la population générale d'hommes atteints de DÉ. Lors d'une analyse rétrospective des résultats d'essais cliniques ouverts et 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 en concomitance avec un dérivé nitré (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

Le tadalafil pour administration *uniquotidienne* 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 autre, sur des patients ayant une DÉ et un diabète de type 1 ou de type 2.

Dans les 3 essais, le tadalafil a produit une amélioration cliniquement importante et statistiquement significative de la fonction érectile, telle que mesurée à l'aide du score du domaine de la fonction érectile (FÉ) 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 pour administration *uniquotidienne* 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 prenant le 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 *uniquotidienne* 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 *uniquotidienne* : Essais sur la population générale

Variables d'efficacité	Placebo (n = 148)		Tadalafil à 2,5 mg (n = 96)		Tadalafil à 5 mg (n = 20)	
	Fin	Variation	Fin	Variation	Fin	Variation
<u>IIEF, score moyen</u>						
Score du domaine de la fonction érectile	14,9	1,3	19,2	6,2*	21,9	8,6*
<u>Carnet SEP, moyenne des réponses affirmatives par patient (%)</u>						
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 *uniquotidienne* : 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
<u>IIEF, score moyen</u>						
Score du domaine de la fonction érectile	14,7	1,3	18,3	4,8*	17,2	4,5*
<u>Carnet SEP, moyenne des réponses affirmatives par patient (%)</u>						
Question 2 (pénétration vaginale)	43,0 %	5,3 %	62,3 %	20,5 %*	61,1 %	28,9 %*
Question 3 (rapport sexuel réussi)	28,2 %	8,2 %	46,0 %	25,9 %*	41,1 %	25,0 %*

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

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

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

Tadalafil à 5 mg pour administration *uniquotidienne* chez les patients atteints d'HBP et de DÉ/HBP

L'efficacité et l'innocuité du tadalafil pour administration *uniquotidienne* pour traiter les signes et les symptômes de l'HBP ont été évaluées dans 3 études internationales randomisées de 12 semaines menées à double insu, en mode parallèle et contrôlées par placebo. 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 actif de référence.

Résultats d'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, 5 mg, 10 mg ou 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 de scores allant de 0 à 35; un score plus élevé correspond à une gravité accrue. L'indice des effets de l'HBP, qui évalue les répercussions des problèmes urinaires sur la santé globale et les activités, 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 le tadalafil à 5 mg une fois par jour ou un placebo (N = 747) dans les études 1 et 2, sont présentés au tableau 11 et dans les figures 5 et 6, respectivement.

Dans chacune de ces deux études, le tadalafil à 5 mg pour administration *uniquotidienne* 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 *uniquotidienne*

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

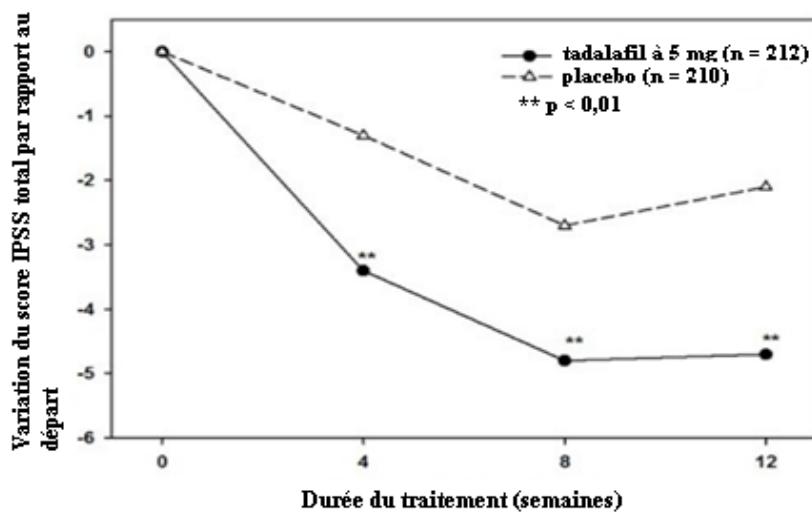


Figure 5 : Variations du score IPSS moyen chez les patients atteints d'HBP à chacune des visites de l'étude 1

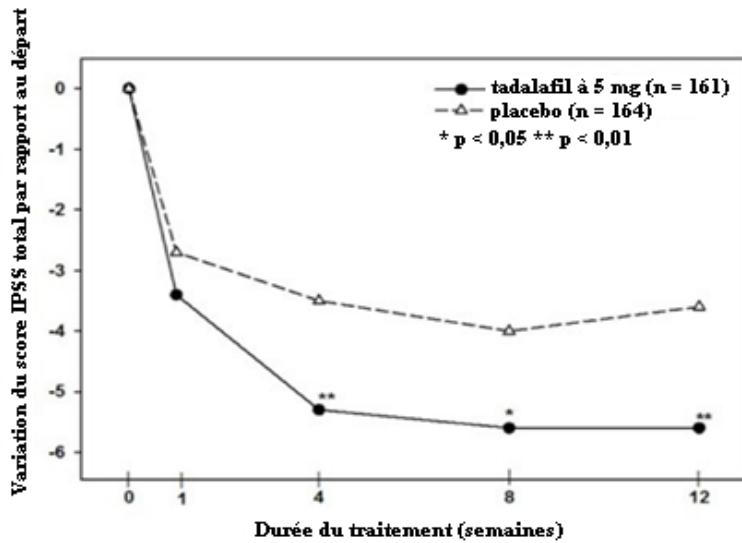


Figure 6 : Variations du score IPSS moyen chez les patients atteints d'HBP à chacune des visites de l'étude 2

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 l'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 *uniquotidienne* 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 sujets ont été répartis au hasard (172 dans le groupe placebo, 171 dans le groupe recevant le tadalafil à 5 mg et 168 dans le groupe recevant la tamsulosine à 0,4 mg).

À la fin des 12 semaines de traitement, les patients ayant reçu le tadalafil pour administration *uniquotidienne* 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 le groupe traité par le tadalafil pour administration *uniquotidienne* ($p = 0,003$) et celui traité par la tamsulosine ($p = 0,026$), comparativement au groupe placebo. Des améliorations du Q_{\max} ont également été notées entre le début et la fin de l'étude dans le groupe traité par le tadalafil pour administration *uniquotidienne* ($p = 0,009$) et celui traité par la tamsulosine ($p = 0,014$), comparativement au groupe placebo.

Résultats d'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 *uniquotidienne* chez les hommes atteints simultanément de DÉ et d'HBP (LVHR, *étude 4*).

L'efficacité et l'innocuité du tadalafil pour administration *uniquotidienne* 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 *uniquotidienne*, 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 du domaine de la fonction érectile (FÉ) 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 le tadalafil à 5 mg pour administration *uniquotidienne* ou un placebo (n = 408) sont présentés aux tableaux 12 et 13 et à la figure 7.

Le tadalafil à 5 mg pour administration *uniquotidienne* a entraîné des améliorations significatives sur le plan statistique du score IPSS total et du domaine de la FÉ du questionnaire IIEF, comparativement au placebo. Le tadalafil à 5 mg pour administration *uniquotidienne* 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 de la FÉ du questionnaire IIEF chez les patients atteints de DÉ et d'HBP recevant le tadalafil à 5 mg pour administration *uniquotidienne*

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

Tableau 13 : Variations de l'indice des effets de l'HBP moyen et des réponses à la question 3 du carnet SEP chez les patients atteints de DÉ et d'HBP recevant le tadalafil à 5 mg pour administration *uniquotidienne*

	Placebo (n = 200)	Tadalafil à 5 mg (n = 208)	Valeur p
<u>Indice des effets de l'HBP</u>			
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
<u>Rapport sexuel réussi (SEP3)</u>			
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 *uniquotidienne* 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 la figure 7).

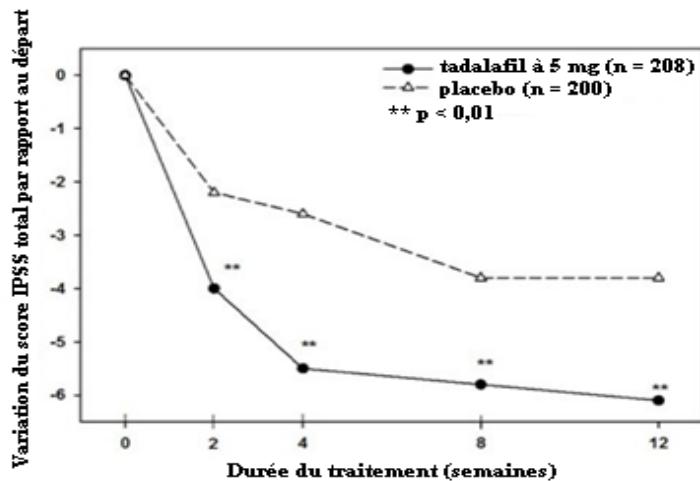


Figure 7 : Variations du score IPSS moyen chez les patients atteints de DÉ/HBP à chacune des visites de l'étude 4

Dans cette étude, l'effet du tadalafil à 5 mg pour administration uniquotidienne 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 phosphodiésterases (PDE) sont une famille hétérogène d'enzymes dont la distribution et la fonction dans les différents tissus varient, mais dont toutes, ultimement, hydrolysent les nucléotides cycliques, ce qui met fin à leurs actions. Il y a onze classes connues de phosphodiésterases, dont beaucoup comportent des sous-types identifiés d'après leur structure et leur fonction. La phosphodiésterase 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 marqueur radioactif 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 *uniquotidienne* : L'absorption, la diffusion, le métabolisme et l'excrétion du tadalafil sont semblables, que l'administration soit *uniquotidienne* ou « *au besoin* ». Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 jours avec le tadalafil pour administration *uniquotidienne*, et l'exposition (ASC) est environ 1,6 fois supérieure à celle qui est mesurée 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 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 le 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 le 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 le 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 le 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 le tableau 18). Au cours d'une étude sur le développement prénatal et postnatal chez la rate, la dose sans effet observé a été de 30 mg/kg/jour. Chez des rates gravides, l'ASC de la fraction libre calculée pour cette dose était d'environ 18 fois l'ASC produite chez l'humain par une dose de 20 mg.

Il n'y a pas eu d'altération de la fécondité chez les rats et les rates (tableau 18). Chez des chiens ayant reçu 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 le 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

Espèce, souche, Nombre/sexe/groupe Âge	Doses (mg/kg) Voie d'administration Durée des observations	Constatations importantes
Souris, B6C3F1 3/sexe 8 semaines	400, 650, 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	<u>≥ 200 mg/kg</u> : augmentation de l'activité de la benzphétamine- <i>N</i> -déméthylase et augmentation minime du poids relatif du foie <u>Mâles, ≥ 400 mg/kg</u> : réduction de l'activité de l'érythromycine- <i>N</i> -déméthylase <u>Femelles, 800 mg/kg</u> : augmentation de l'activité de la 7-éthoxy-résorufine- <i>O</i> -déséthylase 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 minimes, 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	<u>≥ 60 mg/kg</u> : augmentation de la concentration de 7-éthoxy-résorufine- <i>O</i> -déséthylase et augmentation minime du poids relatif du foie <u>≥ 100 mg/kg</u> : augmentation de la consommation de nourriture <u>Femelles, ≥ 100 mg/kg</u> : augmentation de la concentration de benzphétamine- <i>N</i> -déméthylase <u>Mâles, 800 mg/kg</u> : augmentation de la concentration de benzphétamine- <i>N</i> -déméthylase Concentration sans effet observé = 800 mg/kg/jour
Chien Beagle 2/sexe 4-6 mois	50, 100, 200, 400, 800 (augmentation de la dose) 200 (14 doses quotidiennes) Gavage	<u>200 mg/kg</u> : selles liquides, comportement amorphe, maigre, réduction du poids corporel, réduction du poids du thymus avec atrophie légère Exposition systémique maximale obtenue à la dose de 200 mg/kg

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	<p><u>≥ 45 mg/kg</u> : maigreur, comportement amorphe, selles liquides</p> <p><u>200 mg/kg</u> : réduction du poids corporel, réduction de la consommation de nourriture, modifications des résultats des analyses biochimiques hépatiques</p> <p>Inflammation vasculaire compatible avec le syndrome douloureux du Beagle chez des témoins et des chiens du groupe recevant 200 mg/kg</p> <p>Concentration sans effet observé = 45 mg/kg/jour</p>
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	<p>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</p> <p><u>≥ 10 mg/kg</u> : réduction du poids des testicules, altérations des testicules</p> <p><u>≥ 60 mg/kg</u> : réduction du poids corporel au cours des 3 premiers mois de l'étude</p> <p>Concentration sans effet observé – mâles : < 10 mg/kg/jour; femelles : 10 mg/kg/jour</p>
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	<p><u>≥ 60 mg/kg</u> : accumulation de pigments dans la vésicule biliaire (réversible)</p> <p>Pas d'inflammation vasculaire ni d'altérations des testicules</p> <p>Concentration sans effet observé = 200 mg/kg/jour</p>
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	<p><u>≥ 60 mg/kg</u> : oligospermie/aspermie dans les épидidymes 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</p> <p>Concentration sans effet observé – mâles : 10 mg/kg/jour; femelles : 400 mg/kg/jour</p>
Chien, Beagle 5/sexe 14-15 mois	0, 25, 100, 400 Capsule administrée par voie orale 1 an	<p><i>Mâles, ≥ 25 mg/kg</i> : dégénérescence bilatérale et atrophie de l'épithélium des tubes séminifères des testicules</p> <p><i>Femelles, ≥ 100 mg/kg</i> : réduction du poids corporel</p> <p><i>Mâles, 400 mg/kg</i> : augmentation du poids du foie, réduction du poids des testicules</p> <p>Cytopénie chez une femelle recevant 100 mg/kg et une femelle recevant 400 mg/kg; ces anomalies sont considérées comme idiosyncrasiques, réversibles et non causées par un effet direct sur les précurseurs hématopoïétiques de la moelle osseuse</p> <p>Concentration sans effet observé – mâles : < 25 mg/kg/jour; femelles : 25 mg/kg/jour</p>

POUVOIR CARCINOGENE

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

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

POUVOIR MUTAGENE

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

Type d'étude	Espèce ou type de cellule	Doses	Constatations importantes
Test de nitrosation de l'OMS	<i>S. typhimurium</i>	10 mM	Aucune
Mutation bactérienne	<i>S. typhimurium</i> <i>E. coli</i>	15, 50, 150, 1 500, 2 500 mcg/boîte de Petri	Aucune
Lymphome de souris	Cellules du lymphome de souris L5178Y	Sans activation : 25, 50, 75 mcg/ml Avec activation : 10, 25, 50, 75 mcg/ml	Aucune
Aberration chromosomique	Lymphocytes périphériques humains	Sans activation : 10, 20, 40 mcg/ml Avec activation : 1, 5, 10 mcg/ml	Aucune
Micronoyau	Rats Han Wistar mâles	0, 1 000, 1 500, 2 000 mg/kg	Aucune

--	--	--	--

REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

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

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