MONOGRAPHIE DE PRODUIT

CIALIS®
(comprimés de tadalafil)

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

Inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5 spécifique de la GMPc

TRAITEMENT DE LA DYSFONCTION ÉRECTILE

® Eli Lilly Canada Inc.
3650 Danforth Avenue
Toronto, Ontario M1N 2E8

www.lilly.ca

Date de révision :
5 mars 2009

Numéro de contrôle : 127460

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 3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
EFFETS INDÉSIRABLES 8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....13
SURDOSAGE.....14
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 15
CONSERVATION ET STABILITÉ 21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... 22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 22
ESSAIS CLINIQUES 23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 32
TOXICOLOGIE 33
TOXICITÉ À LONG TERME.....36
POUVOIR CARCINOGÈNE 38
BIBLIOGRAPHIE.....40
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 43

CIALIS®
(comprimés de tadalafil)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants*
Orale	Comprimés à 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg	Monohydrate de lactose

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

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

CIALIS (tadalafil) est indiqué pour le traitement de la dysfonction érectile.

Gériatrie (> 65 ans) :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées).

Pédiatrie (< 18 ans) :

CIALIS n'a pas été évalué chez les personnes de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

On a démontré que CIALIS (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 CIALIS 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.**

CIALIS 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 CIALIS, il doit s'écouler au moins 48 heures entre la dernière prise de CIALIS 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.

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

L'activité sexuelle comporte un risque cardiaque pour les patients atteints d'une maladie cardio-vasculaire. Par conséquent, les traitements de la dysfonction érectile, y compris le traitement par CIALIS (tadalafil), ne doivent pas être administrés aux hommes atteints d'une maladie cardiaque et chez qui l'activité sexuelle est déconseillée. Les groupes de patients suivants présentant une maladie cardio-vasculaire n'ont pas été inclus dans les essais cliniques :

- patients ayant présenté un infarctus du myocarde au cours des 90 derniers jours
- patients souffrant d'angine de poitrine instable ou ayant des crises d'angine pendant les rapports sexuels
- patients ayant présenté une insuffisance cardiaque de classe 2 ou plus 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 (> 170/100)
- patients ayant eu un accident vasculaire cérébral au cours des 6 derniers mois.

De plus, comme il n'existe pas de données provenant d'études cliniques contrôlées sur l'innocuité et l'efficacité de CIALIS chez les groupes de patients suivants, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit CIALIS 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).

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

Aucun cas de priapisme n'a été signalé au cours des essais cliniques sur CIALIS. 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.

L'innocuité et l'efficacité de l'association de CIALIS et d'autres médicaments utilisés dans le traitement de la dysfonction érectile n'ont pas été étudiées. Par conséquent, l'administration de telles associations n'est pas recommandée.

Précautions d'ordre général

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

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

Les médicaments indiqués pour le traitement de la dysfonction érectile doivent être administrés avec prudence aux patients présentant une déformation anatomique du pénis (p. ex., angulation, fibrose caverneuse ou maladie de La Peyronie).

Des cas de perte de vue soudaine ayant un lien temporel avec l'utilisation d'inhibiteurs de la PDE5 ont été signalés en de rares occasions après la commercialisation. On ne sait pas exactement si ces cas sont directement liés à l'emploi des inhibiteurs de la PDE5 ou à d'autres facteurs. Les risques pourraient être plus élevés chez les patients ayant déjà présenté une neuropathie optique antérieure ischémique non artéritique (NOAINA).

Chez l'humain, CIALIS 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 de CIALIS à des patients présentant des troubles hémorragiques ou un ulcère gastro-duodénal en évolution. Par conséquent, CIALIS doit être administré avec prudence à ces patients.

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 CIALIS, 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 ces deux classes de médicaments peut entraîner une baisse significative de la tension artérielle (voir INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES, ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), qui peut donner lieu à une hypotension symptomatique (par ex., évanouissement). Avant de prescrire CIALIS, les médecins doivent évaluer soigneusement les aspects suivants :

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 courent un risque accru d'hypotension symptomatique lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs de la PDE5.

Chez les patients qui prennent déjà une dose optimisée d'un inhibiteur de la PDE5, on doit instaurer le traitement par un 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.

Otologiques

Une diminution ou une perte soudaine de l'audition a été signalée avec les inhibiteurs de la PDE5, y compris CIALIS, dans un petit nombre de cas après la commercialisation ou lors des essais cliniques. Ces manifestations, qui peuvent s'accompagner d'acouphène et d'étourdissements, ont été signalées en association temporelle avec la prise d'inhibiteurs de la PDE5, y compris CIALIS. 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 POST-COMMERCIALISATION et la partie III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR). Les médecins doivent recommander aux patients de cesser l'emploi de CIALIS et de consulter rapidement un médecin en cas de diminution ou de perte soudaine de l'audition.

Populations particulières

Personnes âgées

Du nombre total de patients participant aux études primaires sur l'efficacité et l'innocuité de CIALIS, 27 % avaient 65 ans et plus. Il n'y a pas eu de différence quant à l'innocuité et à l'efficacité entre ces patients et les patients plus jeunes. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés.

Personnes ayant une insuffisance rénale

Au cours d'une étude de pharmacologie clinique, l'administration de CIALIS 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 CIALIS 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 CIALIS 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 CIALIS *« au besoin »* doit être abandonné (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

CIALIS à 5 mg pour administration uniquotidienne peut être envisagé 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.

Personnes ayant une insuffisance hépatique

Au cours d'une étude de pharmacologie clinique, l'administration de CIALIS 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 (SSC) au tadalafil par rapport aux sujets en bonne santé. Les patients présentant une insuffisance hépatique doivent éviter de prendre CIALIS 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 CIALIS *« au besoin »* doit être abandonné (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

CIALIS à 5 mg pour administration uniquotidienne peut être envisagé 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.

Femmes enceintes ou qui allaitent et emploi chez les enfants

CIALIS n'est pas indiqué chez les nouveau-nés, les enfants et les femmes.

Aucune étude n'a porté sur l'administration du tadalafil à des femmes enceintes.

Renseignements à l'intention des patients

Les médecins doivent parler avec les patients des contre-indications à la prise de CIALIS en association avec des dérivés nitrés organiques pris de façon continue ou intermittente.

Les médecins doivent également parler avec les patients la possibilité que CIALIS puisse accentuer l'effet hypotenseur des alpha-bloquants et des médicaments antihypertenseurs (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Les médecins doivent tenir compte du risque cardiaque possible que comporte l'activité sexuelle chez les patients présentant une maladie cardio-vasculaire. Il faut informer les patients qui présentent des symptômes lors d'une activité sexuelle de s'abstenir de toute activité sexuelle et d'en informer leur médecin.

Les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique et ceux qui prennent un inhibiteur de la protéase (p. ex. le ritonavir) ou un autre puissant inhibiteur de l'isoforme CYP3A4 (p. ex. le kétoconazole) doivent éviter de prendre CIALIS 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 CIALIS *« au besoin »* doit être abandonné (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

CIALIS 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.

Aucun cas de priapisme n'a été signalé au cours des essais cliniques sur CIALIS. 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 (p. ex. Caverject[MC]). 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 une déformation anatomique du pénis (p. ex. angulation, fibrose caverneuse ou maladie de La Peyronie).

Les médecins doivent informer les patients des risques accrus de neuropathie optique antérieure ischémique non artéritique (NOAINA) chez les personnes qui ont déjà eu une NOAINA dans un œil, y compris si l'administration de vasodilatateurs, comme les inhibiteurs de la PDE5, peut nuire à ces personnes. Les patients doivent cesser l'emploi de CIALIS et consulter leur médecin s'ils constatent des changements de la vision ou une perte de vue dans un œil ou les deux yeux.

Les médecins doivent recommander aux patients de cesser l'emploi de CIALIS et de consulter rapidement un médecin en cas de diminution ou de perte soudaine de l'audition. Ces manifestations, qui peuvent s'accompagner d'acouphène et d'étourdissements, ont été signalées en association temporelle avec la prise d'inhibiteurs de la PDE5, y compris CIALIS. 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 POST-COMMERCIALISATION et la partie III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

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

CIALIS est efficace uniquement en présence d'une stimulation sexuelle.

CIALIS 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).

EFFETS INDÉSIRABLES

CIALIS (tadalafil) a été administré à plus de 4 000 sujets (âgés de 19 à 86 ans) au cours d'essais cliniques menés dans le monde entier. Plus de 230 patients ont été traités pendant plus d'un an et plus de 720 patients ont été traités pendant plus de 6 mois.

Au cours des essais cliniques contrôlés de phases 2 et 3 portant sur l'administration *« au besoin »*, le taux d'abandons du traitement par CIALIS 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 Cialis 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 %). Au cours de ces études, les effets indésirables signalés avec CIALIS ont en général été légers ou modérés et passagers et se sont atténués avec la poursuite du traitement.

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

Tableau 1 : Effets indésirables signalés par ≥ 2 % des patients traités par CIALIS et plus souvent avec le médicament qu'avec le placebo au cours des essais cliniques de phases 2 et 3

Effet indésirable	Schémas posologiques de CIALIS :			
	« au besoin » (10, 20 mg) **% de patients**		***administration uniquotidienne* (2,5, 5 mg)** **% de patients**	
	CIALIS (n = 1 561)	Placebo (n = 758)	CIALIS (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 CIALIS comprennent étourdissements (1,7 %), enflure des paupières (0,3 %), sensation décrite comme une douleur oculaire (0,3 %) et hyperémie conjonctivale (0,3 %). Au cours de toutes les études cliniques, les modifications de la perception des couleurs ont été rares (< 0,1 %). Une diminution ou une perte soudaine de l'audition ont été signalées rarement (< 0,1 %) dans les essais cliniques.

Expérience acquise post-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 cardio-vasculaires et vasculaires cérébraux : réactions cardio-vasculaires graves,

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

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

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

Effets gastro-intestinaux : douleur abdominale et reflux gastro-œsophagien.

Système nerveux : migraine, amnésie générale transitoire.

Appareil respiratoire : épistaxis (saignement du nez).

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

Otologiques : Des cas de diminution ou de perte soudaine de l'audition ont été signalés après la commercialisation en association temporelle avec la prise d'inhibiteurs de la PDE5, y compris CIALIS. Dans certains cas, les antécédents médicaux et d'autres facteurs ont été signalés qui ont également pu jouer un rôle dans la survenue des effets indésirables otologiques. Dans de nombreux cas, les renseignements fournis par le suivi médical étaient limités. Il est impossible de déterminer si ces effets sont directement liés à la prise de CIALIS, 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, et Partie III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

On ne s'attend pas à ce que CIALIS 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 -- CIALIS à 10 mg n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la théophylline. Lorsque CIALIS à 10 mg a été administré à des sujets recevant la théophylline, une légère augmentation (3 battements/minute) de l'élévation de la fréquence cardiaque associée à la théophylline a été observée.

Substrats du CYP3A4 -- Les comprimés de CIALIS à 10 et à 20 mg n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition (SSC) au midazolam ou à la lovastatine.

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

CIALIS est un substrat de l'isoforme CYP3A4 et est surtout métabolisé par cet isoforme. Les études ont montré que les médicaments qui produisent une inhibition ou une induction de l'isoforme CYP3A4 peuvent modifier l'exposition au tadalafil.

Inhibiteur de l'isoforme CYP3A4 -- Le kétoconazole (400 mg/jour), puissant inhibiteur sélectif de l'isoforme CYP3A4, a augmenté la SSC du tadalafil de 312 % et la C_{max} de 22 % après la prise d'un comprimé de CIALIS à 20 mg. Le kétoconazole (200 mg/jour) a augmenté la SSC du tadalafil de 107 % et la C_{max} de 15 % après la prise d'un comprimé de CIALIS 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 la SSC du tadalafil de 124 % et n'a pas produit de changement de la C_{max} après la prise d'un comprimé de CIALIS à 20 mg.

Les patients qui prennent un inhibiteur de la protéase (p. ex. le ritonavir) ou un autre puissant inhibiteur de l'isoforme CYP3A4 (p. ex. le kétoconazole) doivent éviter de prendre CIALIS 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 CIALIS *« au besoin »* doit être abandonné (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

CIALIS 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 de tadalafil.

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

Antihypertenseurs : Au cours d'études de pharmacologie clinique, on a examiné le risque que les comprimés de CIALIS à 10 ou 20 mg augmentent les effets hypotenseurs des antihypertenseurs. On a évalué des antihypertenseurs des principales classes, y compris des inhibiteurs calciques (amlodipine), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (énalapril), des bêta-bloquants (métoprolol), des diurétiques thiazidiques (bendrofluazide) et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (divers types et doses, seuls ou en association à

un diurétique thiazidique, un inhibiteur calcique, un bêta-bloquant ou un alpha-bloquant). CIALIS n'a pas eu d'interaction cliniquement significative avec l'un ou l'autre de ces médicaments. L'analyse des données des essais cliniques de phase 3 n'a fait ressortir aucune différence en ce qui a trait aux effets indésirables chez les patients prenant CIALIS avec ou sans antihypertenseur.

Alpha-bloquants : Conformément aux effets vasodilatateurs des alpha-bloquants et des inhibiteurs de la PDE5, l'emploi concomitant de CIALIS 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, 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 CIALIS ont été administrées à des sujets prenant l'alfuzosine, antagoniste sélectif des récepteurs $alpha_1$-adrénergiques, ou la tamsulosine, antagoniste sélectif des récepteurs $alpha_{1A}$-adrénergiques. CIALIS peut être administré en association avec un antagoniste sélectif des récepteurs alpha[1 ou 1A]-adrénergiques, comme l'alfuzosine ou la tamsulosine.

Lorsque CIALIS à 20 mg a été administré à des sujets en bonne santé recevant la dose recommandée (4 mg ou 8 mg/jour) de doxazosine, antagoniste des récepteurs $alpha_1$-adrénergiques, il y a eu une augmentation de l'effet hypotenseur de la doxazosine. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit CIALIS à des patients prenant un $alpha_1$-bloquant telle la doxazosine, car l'administration concomitante peut entraîner une hypotension symptomatique chez certains patients.

Avant de prescrire CIALIS, 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 : CIALIS n'a pas modifié les concentrations d'alcool et l'alcool n'a pas modifié les concentrations de tadalafil. À des doses élevées d'alcool (0,7 g/kg, concentration sanguine maximale moyenne de 0,08 %), la prise d'un comprimé de CIALIS 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 CIALIS a été administré avec de plus faibles doses d'alcool (0,6 g/kg), on n'a pas observé d'hypotension et des étourdissements sont survenus à une fréquence semblable à celle avec l'alcool seul.

La consommation d'alcool peut réduire la capacité à obtenir une érection et peut aussi faire baisser temporairement la tension artérielle. Les inhibiteurs de la PDE5, y compris le tadalafil,

sont des vasodilatateurs et peuvent accentuer l'effet hypotenseur de l'alcool.

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

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

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques :

Le traitement de la dysfonction érectile devrait être individualisé. Il doit y avoir une discussion entre le médecin et le patient au sujet de la posologie et du schéma posologique basée sur l'efficacité et la tolérabilité.

Posologie de CIALIS *« au besoin » :*

La dose recommandée de CIALIS est de 20 mg avant une activité sexuelle prévue. CIALIS peut être pris avec ou sans aliments. La dose peut être ajustée en fonction de l'efficacité et de la tolérabilité individuelle. La fréquence d'administration maximale recommandée est de une fois par jour. Les doses de 10 et 20 mg de CIALIS sont destinées à être administrées avant une activité sexuelle prévue et ne sont pas recommandées pour une administration quotidienne continue.

On a démontré que CIALIS 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.

CIALIS *« au besoin »* peut être administré en association avec un antagoniste sélectif des récepteurs alpha[1 ou 1A]-adrénergiques, comme l'alfuzosine ou la tamsulosine, et ne requiert pas un ajustement de la dose. Toutefois, lorsque CIALIS 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 kétoconazole) doivent éviter de prendre CIALIS 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 CIALIS *« au besoin »* doit être abandonné (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique dans des populations particulières, et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

CIALIS pour administration uniquotidienne :

La dose recommandée de Cialis est de 5 mg par jour, à peu près à la même heure tous les jours. CIALIS peut être pris avec ou sans aliments.

La dose peut être diminuée à 2,5 mg une fois par jour, selon la tolérabilité du patient au traitement.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque CIALIS 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 kétoconazole). CIALIS pour administration uniquotidienne n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale grave.

SURDOSAGE

Pour le traitement d'une surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison régional.

Symptômes et traitement du surdosage

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

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

Traitement du priapisme

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

1re 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 2e démarche.

2e 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 3e démarche.

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

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

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

CIALIS (tadalafil), destiné au traitement par voie orale de la dysfonction érectile, est un puissant inhibiteur sélectif et réversible de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5) spécifique de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc).

Mode d'action

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

Des études *in vitro* ont montré que le tadalafil était un puissant inhibiteur de la PDE5. La PDE5 est une enzyme que l'on retrouve dans les muscles lisses des corps caverneux, 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 phosphodiestérases. Le tadalafil est plus de 10 000 fois plus sélectif pour la PDE5 que pour la PDE1, la PDE2, la PDE4 et la PDE7, enzymes que l'on retrouve dans le cœur, le cerveau, les vaisseaux sanguins, le

foie et d'autres organes. Le tadalafil est plus de 10 000 fois plus sélectif pour la PDE5 que pour la PDE3, enzyme que l'on retrouve dans le cœur et les vaisseaux sanguins. La plus grande sélectivité pour la PDE5 que pour la PDE3 est importante, car la PDE3 est une enzyme qui joue un rôle dans la contractilité cardiaque. En outre, le tadalafil est environ 700 fois plus actif sur la PDE5 que sur la PDE6, enzyme que l'on retrouve dans la rétine et qui est responsable de la phototransduction. Le tadalafil est également plus de 9 000 fois plus actif sur la PDE5 que sur les enzymes PDE8 à PDE10. Il est 14 fois plus actif sur la PDE5 que sur la PDE11A1 et 40 fois plus actif sur la PDE5 que sur la PDE11A4, deux des quatre formes connues de la PDE11, une enzyme que l'on retrouve dans la prostate, les testicules, les muscles squelettiques et d'autres tissus chez l'humain. *In vitro*, le tadalafil inhibe la PDE11A1 recombinante humaine et, à un moindre degré, la PDE11A4 à des concentrations dans la gamme thérapeutique. Le rôle physiologique et les répercussions cliniques de l'inhibition de la PDE11 chez l'humain n'ont pas été définis.

Pharmacodynamie

Études sur les effets de CIALIS sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque

Les doses de CIALIS 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 CIALIS et certains antihypertenseurs oraux (amlodipine, énalapril, métoprolol, bendrofluazide et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II), on a observé que les doses de 10 ou 20 mg de CIALIS ne produisaient pas d'augmentation cliniquement significative des effets antihypertenseurs de ces médicaments (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). L'analyse des données des essais cliniques de phase 3 n'a pas non plus fait ressortir de différence en ce qui a trait aux effets indésirables chez les patients prenant CIALIS 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 CIALIS 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 $alpha_1$-adrénergiques (alfuzosine 10 mg) ont été étudiées dans le cadre d'études randomisées, croisées, à double insu. La tension artérielle (TA) et la fréquence cardiaque ont été consignées avant l'administration de la dose et pendant 24 heures après son administration.

CIALIS 20 mg a augmenté les effets hypotensifs de la doxazosine à 8 mg en produisant une baisse maximale moyenne de la TA systolique (TAS) en position debout qui était

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

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

Études sur les effets de CIALIS sur d'autres paramètres cardiaques/hémodynamiques

Chez des patients présentant une coronaropathie stable et une ischémie d'effort démontrable, CIALIS 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 de CIALIS sur la perfusion du myocarde chez des patients présentant une coronaropathie, CIALIS 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 de CIALIS n'a pas été évalué dans le cadre d'études portant sur le cathétérisme cardiaque.

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

Au cours des études de pharmacologie clinique, les comprimés de CIALIS à 10 et 20 mg n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la prolongation du temps de saignement provoquée par l'acide acétylsalicylique ni sur les modifications du temps de Quick provoquées par la warfarine (*voir* PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses). De plus, au cours des études

cliniques, le traitement par CIALIS n'a pas été associé à des effets indésirables de type hémorragiques.

Études sur les effets de CIALIS sur la vue

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

Études sur les effets de CIALIS sur les caractéristiques du sperme

On a mené trois études chez des hommes âgés de 45 à 70 ans pour évaluer l'effet possible de CIALIS administré une fois par jour à raison de 10 mg (étude de 6 mois) et de 20 mg (une étude de 6 mois et une étude de 9 mois) sur la spermatogenèse. Aucun effet indésirable sur la morphologie et la motilité des spermatozoïdes n'a été signalé dans les trois études. Par rapport au placebo, les doses de 10 et 20 mg de CIALIS 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 CIALIS à 20 mg pendant 6 mois. Les résultats des études sur l'administration de CIALIS à 10 mg de 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 (CIALIS 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 à CIALIS.

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

Études sur les effets de CIALIS 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. CIALIS *« 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 de CIALIS 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, CIALIS a produit une amélioration très significative du point de vue statistique par rapport au placebo. De plus, les partenaires des patients recevant CIALIS

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, CIALIS 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 CIALIS par rapport à ceux recevant le placebo. La durée de la réponse à CIALIS 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 CIALIS 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.

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 µg/L avec le comprimé à 10 mg et de 378 µg/L avec le comprimé à 20 mg) est de 2 heures. La biodisponibilité absolue du tadalafil n'a pas été déterminée.

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

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

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

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

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

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

en 5 jours avec une prise par jour.

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

Populations et situations particulières

Personnes âgées : La SSC moyenne (4 881 µg•h/L pour la dose de 10 mg) chez les sujets de sexe masculin âgés de 65 à 78 ans a été environ 25 % plus élevée que la SSC (3 896 µg•h/L) chez les sujets âgés de 19 à 45 ans, tandis que l'âge a eu un effet négligeable sur la C_{max}. L'effet de l'âge n'est pas cliniquement significatif et ne nécessite pas d'ajustement de la dose (voir 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 CIALIS à 10 mg, l'exposition au tadalafil (SSC) 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 CIALIS 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 CIALIS *« au besoin »* doit être abandonné (voir PRÉCAUTIONS, Personnes ayant une insuffisance hépatique, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

CIALIS à 5 mg pour administration uniquotidienne peut être envisagé 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.

Insuffisance rénale : Au cours d'études de pharmacologie clinique portant sur une seule prise de 5 à 20 mg de CIALIS, l'exposition au tadalafil (SSC) 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 CIALIS 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 CIALIS *« au besoin »* doit être abandonné (voir PRÉCAUTIONS : Personnes ayant une insuffisance rénale, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Patients atteints de diabète : Chez les patients atteints de diabète, l'exposition au tadalafil (SSC 3 454 µg•h/L pour la dose de 10 mg) a été 19 % plus faible et la concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max} de 184 µg/L) a été 5 % plus faible que chez les sujets en bonne santé. La différence d'exposition ne nécessite pas d'ajustement de la dose.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante contrôlée, 15° - 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

CIALIS (tadalafil) est offert sous forme de comprimés pelliculés en forme d'amande à :

2,5 mg (pour administration uniquotidienne) : comprimé jaune orangé qui porte l'inscription « C2 » en creux d'un côté.
5 mg (pour administration uniquotidienne) : comprimé jaune qui porte l'inscription « C5 » en creux d'un côté.
10 mg (pour administration *« au besoin »*) : comprimé jaune qui porte l'inscription « C10 » en creux d'un côté.
20 mg (pour administration *« au besoin »*) : comprimé jaune qui porte l'inscription « C20 » en creux d'un côté.

Un comprimé contient 2,5, 5, 10 ou 20 mg de tadalafil ainsi que les ingrédients inactifs suivants : croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, sulfate sodique de lauryle, talc, dioxyde de titane et triacétylglycérol.

Présentation :
Comprimés à 2,5 mg (pour administration uniquotidienne) **:** plaquettes alvéolées de 14 ou 28 comprimés.
Comprimés à 5 mg (pour administration uniquotidienne) **:** plaquettes alvéolées de 14 ou 28 comprimés.
Comprimés à 10 mg : (pour administration *« au besoin »*) : plaquettes alvéolées de 2, 4 ou 8 comprimés.
Comprimés à 20 mg : (pour administration *« au besoin »*) : plaquettes alvéolées de 2, 4 ou 8 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

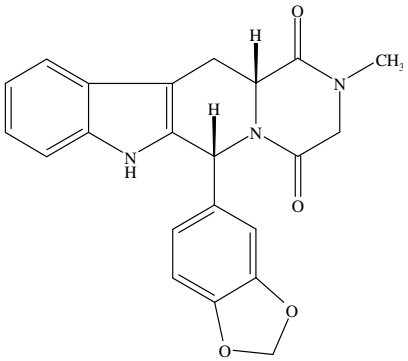
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre : Tadalafil

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

Formule développée :



Formule empirique : $C_{22}H_{19}N_3O_4$

Poids moléculaire : 389,41

Description : Solide cristallin pratiquement insoluble dans l'eau et très peu soluble dans l'éthanol.

Point de fusion : 303° à 306 °C

ESSAIS CLINIQUES

Essais cliniques de base de CIALIS *« au besoin »*

Plan des études – CIALIS a été étudié chez des patients atteints de DÉ au cours de 5 études randomisées, à double insu, contrôlées par placebo, de 12 à 24 semaines, sur l'efficacité (N = 1 112). Les patients prenaient CIALIS au besoin, mais pas plus d'une fois par jour. Ces études ont été menées auprès de patients de 21 à 82 ans dont la DÉ était légère, modérée ou grave et d'origine organique, psychogène ou mixte, et qui présentaient des troubles concomitants comme le diabète sucré et les maladies cardiovasculaires, y compris l'hypertension. Une autre étude sur l'efficacité primaire a été menée auprès de patients diabétiques atteints de DÉ.

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

Divers outils ont été utilisés pour évaluer l'effet de CIALIS 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 CIALIS, la gravité de la DÉ a été déterminée d'après une modification globale de l'échelle de Cappelleri, comme suit : pas de DÉ (26-30), DÉ légère (17-25), DÉ modérée (11-16) et DÉ grave (1-10) (voir Bibliographie : *Cappelleri JC, Rosen RC, et al. 1999*).

Les patients ont pris des notes sur toutes les tentatives de rapports sexuels au cours des études dans le carnet SEP. Les 2e et 3e 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 CIALIS à 10 et 20 mg qu'avec le placebo. À la fin des études, le score du domaine de la fonction érectile du questionnaire IIEF était de 21,1 chez les patients ayant reçu CIALIS à 10 mg, de 23,9 chez ceux ayant reçu CIALIS 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 2).

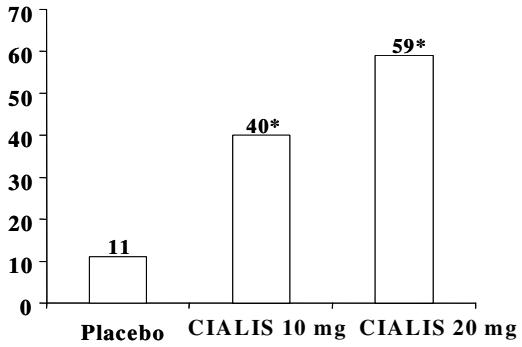
TABLEAU 2. Résumé des variables d'efficacité au cours des essais cliniques de base sur CIALIS

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

* $p < 0,001$ (Les comparaisons par paires entre le placebo et chaque traitement ont été ajustées par la méthode de Dunnett).
IIEF: *International Index of Erectile Function*; SEP : *Sexual Encounter Profile*
Les scores maximums des domaines de la fonction érectile et de la satisfaction globale du questionnaire IIEF étaient respectivement de 30 et 10.

CIALIS 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 ($\exists$ 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 CIALIS à 10 ou 20 mg que de ceux prenant le placebo (figure 1).

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



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

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

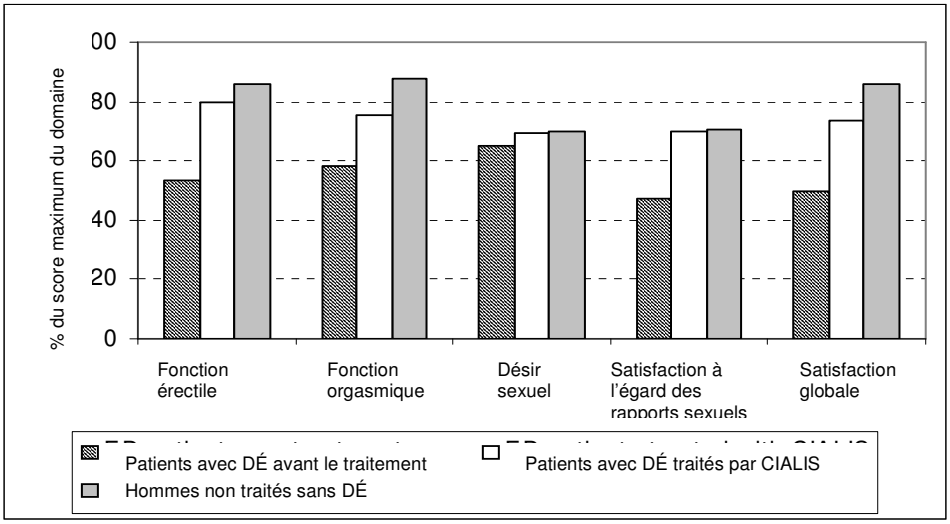
Confiance et satisfaction sexuelle des patients – Le questionnaire IIEF permet aussi d'évaluer jusqu'à quel point les patients ont confiance qu'ils peuvent obtenir et maintenir une érection suffisante pour avoir des rapports sexuels (question 15). Au cours de chacune des études, CIALIS a produit une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

Le tableau 3 et la figure 2 présentent les scores moyens au départ et à la fin des essais chez les patients traités par CIALIS 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 3. Résumé des scores des domaines du questionnaire IIEF au cours des études sur CIALIS contrôlées par placebo

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

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



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

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

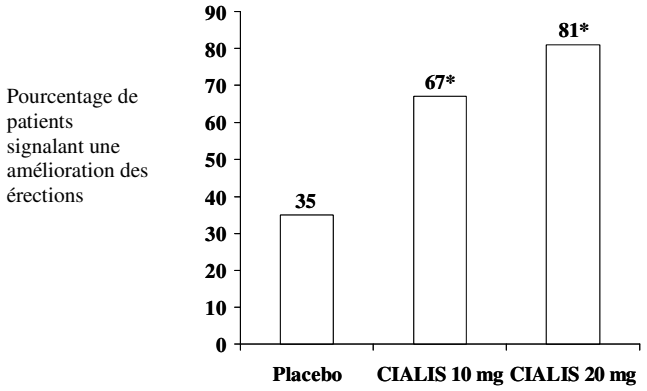
Des améliorations semblables par rapport au placebo ont été observées pour les deux autres critères d'évaluation principaux des résultats (questions 2 et 3 du questionnaire SEP; voir tableau 2 ci-dessus).

Selon le carnet SEP (*Sexual Encounter Profile*), CIALIS 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 CIALIS à 20 mg et 61 % chez les patients traités par CIALIS 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. CIALIS a aussi considérablement amélioré la satisfaction à l'égard de la rigidité des érections selon le questionnaire SEP-Q4 (changement moyen : placebo : 10 %, CIALIS à 10 mg : 37 %, CIALIS à 20 mg : 49 %; p < 0,001 par rapport au placebo pour les deux doses de CIALIS).

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

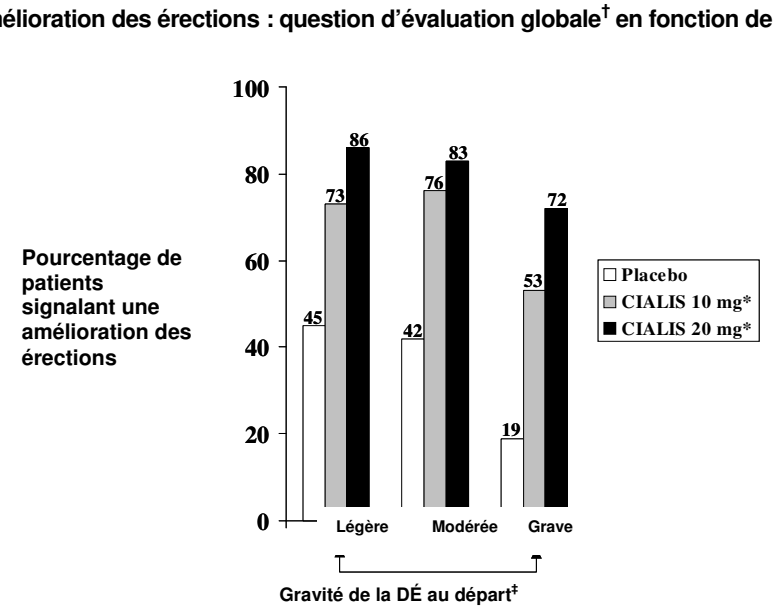
Amélioration des érections : question d'évaluation globale†



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

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

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



† Question d'évaluation globale : Le médicament que vous avez pris pendant cette étude a-t-il amélioré vos érections?
‡ Gravité de la DÉ selon le score du domaine de la fonction érectile du questionnaire IIEF au départ : grave (1-10), modérée (11-16), légère (17-30)
* $p < 0,001$ pour CIALIS à 10 et 20 mg par rapport au placebo dans chacune des catégories de gravité

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

Efficacité chez les patients diabétiques ayant une DÉ

CIALIS est efficace pour le traitement de la DÉ chez les patients atteints de diabète sucré. Des patients diabétiques (N = 451) ont participé aux 5 études sur l'efficacité primaire menées auprès de patients ayant une DÉ et à l'étude menée spécifiquement pour évaluer l'efficacité de CIALIS chez des patients ayant une DÉ et atteints de diabète de type 1 ou de type 2. CIALIS 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 CIALIS à 20 mg et 59 % de ceux traités par CIALIS 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 CIALIS à 10 et 20 mg par rapport au placebo (tableau 4).

Tableau 4. Résumé des variables d'efficacité primaire chez les patients diabétiques au cours des essais cliniques de base sur CIALIS

Variables d'efficacité	Placebo (N = 141)		Cialis à 10 mg (N = 142)		CIALIS à 20 mg (N = 119)	
	Fin	Changement	Fin	Changement	Fin	Changement
IIEF, score moyen						
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*
Carnet SEP, moyenne des réponses affirmatives par patient (%)						
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

CIALIS 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), CIALIS à 20 mg a démontré une amélioration cliniquement importante et statistiquement significative de la fonction érectile ($p < 0,001$), telle que mesurée à l'aide du domaine de la fonction érectile (FE) du questionnaire IIEF et des questions 2 et 3 du carnet SEP. L'efficacité de doses inférieures à 20 mg n'a pas été évaluée chez cette population.

Période d'efficacité

Une étude a été menée pour évaluer le délai d'action de CIALIS 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 CIALIS 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 CIALIS à 20 mg et ceux prenant le placebo après 16 minutes.

Au cours d'un essai clinique mené pour déterminer la durée d'efficacité de CIALIS, 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 CIALIS à 10 ou 20 mg que chez ceux qui prenaient le placebo (56 % et 67 % par rapport à 42 %, respectivement). De plus, le pourcentage de tentatives réussies de rapports sexuels environ 36 heures (de 33 à 39 heures) après la prise du médicament a été significativement plus élevé d'un point de vue statistique chez les patients traités par CIALIS 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 CIALIS 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 CIALIS 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 CIALIS 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 Cialis à 10 ou 20 mg, 50 % des hommes avaient tenté d'avoir des relations sexuelles 12 à 24 heures après la prise de la dose à une ou à plusieurs occasions, et 33 % l'avaient fait 24 à 36 heures après la prise de la dose. Le pourcentage moyen de réponses positives à la question 3 du SEP pour les tentatives faites 12 à 24 heures et 24 à 36 heures après la prise de la dose était significativement supérieur ($p < 0,001$) dans les groupes CIALIS à 10et 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 de CIALIS 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 5). La proportion de patients ayant obtenu ce degré de rigidité était significativement plus importante qu'avec le placebo après 45 minutes ($p = 0,034$). CIALIS à 10 mg a aussi produit une augmentation significative de la proportion de patients qui répondaient au traitement 24 heures après la dose (58,5 % des patients traités par CIALIS à 10 mg par rapport à 7,3 % de ceux prenant le placebo, $p < 0,001$).

TABLEAU 5. Étude sur la pléthysmographie pénienne chez des sujets prenant CIALIS à 10 mg : sujets obtenant une rigidité pénienne ∃ 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 (%)	CIALIS 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 cardio-vasculaire

Un tour d'horizon des cinq études de phase 3 contrôlées par placebo qui comprenaient l'enregistrement d'un électrocardiogramme à la fin de l'étude a démontré que Cialis n'a aucun effet cliniquement important sur l'intervalle QT. En outre, les taux de morbidité et de mortalité attribuables à des réactions cardio-vasculaires graves n'ont pas été plus élevés chez les hommes atteints de DÉ prenant Cialis que dans la population générale d'hommes atteints de DÉ. Lors d'une analyse rétrospective des résultats d'essais cliniques ouverts contrôlés par placebo portant sur 12 487 patients traités par CIALIS (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 cardio-vasculaires liés au traitement n'a pas été plus élevé que prévu chez les hommes traités par CIALIS que dans une population témoin semblable. Toutefois, comme tous les inhibiteurs de la PDE5, CIALIS ne doit pas être administré concomitamment avec un dérivé nitré (voir CONTRE-INDICATIONS).

Efficacité de CIALIS à 2,5 mg et 5 mg pour administration uniquotidienne

CIALIS 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 cardio-vasculaires. Deux de ces essais portaient sur la population générale de patients atteints de DÉ et un sur des patients ayant une DÉ et un diabète de type 1 ou de type 2.

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

TABLEAU 6. Variables d'efficacité primaire de CIALIS pour administration uniquotidienne : Essais sur la population

générale.

Variables d'efficacité	Placebo (N = 148)		CIALIS à 2,5 mg (N = 96)		CIALIS à 5 mg (N = 206)	
	Fin	Variation	Fin	Variation	Fin	Variation
IIEF, score moyen						
Score du domaine de la fonction érectile	14,9	1,3	19,2	6,2*	21,9	8,6*
Carnet SEP, moyenne des réponses affirmatives par patient						
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 7. Variables d'efficacité primaire de CIALIS pour administration uniquotidienne : Essais sur les patients diabétiques.

Variables d'efficacité	Placebo (N = 100)		CIALIS à 2,5 mg (N = 100)		CIALIS à 5 mg (N = 98)	
	Fin	Variation	Fin	Variation	Fin	Variation
IIEF, score moyen						
Score du domaine de la fonction érectile	14,7	1,3	18,3	4,8*	17,2	4,5*
Carnet SEP, moyenne des réponses affirmatives par patient						
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.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Généralités

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

CIALIS (tadalafil) est un puissant inhibiteur sélectif de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5) spécifique de la GMPc qui est destiné au traitement de la dysfonction érectile (DÉ). Lorsqu'une stimulation sexuelle déclenche la libération locale de monoxyde d'azote et l'activation de la guanylyl cyclase, l'inhibition de la PDE5 par CIALIS augmente les concentrations de GMPc dans les corps caverneux. Il s'ensuit un relâchement des muscles lisses et un afflux de sang dans les tissus péniens, ce qui produit une érection. CIALIS devrait donc permettre à un patient atteint de DÉ d'obtenir et de maintenir une érection suffisante pour permettre des rapports sexuels satisfaisants.

Pharmacocinétique

CIALIS 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 radiotraceur 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 à CIALIS est prolongée chez les patients.

Pharmacocinétique de* CIALIS *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 CIALIS pour administration uniquotidienne, et l'exposition (SSC) est environ 1,6 fois supérieure à celle après une seule dose.

TOXICOLOGIE

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

On a constaté que le tadalafil avait une faible toxicité orale aiguë tant chez les souris que chez les rats, car des doses atteignant 2 000 mg/kg n'ont pas été mortelles et n'ont causé que des effets cliniques minimes (voir tableau 8). Des doses de tadalafil atteignant 800 mg/kg/jour ont été administrées chaque jour pendant 3 mois à des souris : aucun animal n'est mort et aucun effet lié au traitement n'a été observé (voir tableau 9). Chez des rats, au cours d'études de toxicité orale de 1 et 6 mois avec des doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour et d'une étude de 3 mois sur l'administration de doses atteignant 800 mg/kg/jour, il n'y a pas eu de mortalité liée au traitement ni d'effets cliniques corroboratifs. Au cours de ces études, les examens macroscopiques et histopathologiques n'ont pas mis en évidence d'effets importants sur le plan toxicologique.

Le tadalafil n'a pas été carcinogène chez des rats et des souris qui l'avaient reçu pendant 24 mois (*voir* tableau 10). Le tadalafil n'a pas eu de pouvoir mutagène ni génotoxique au cours de tests *in vitro* sur des cellules bactériennes et de mammifères et *in vitro* sur des lymphocytes humains, ainsi qu'au cours de tests du micronoyau *in vivo* chez le rat (*voir* tableau 11).

Il n'y a pas eu de signes de tératogénicité, d'embryotoxicité ni de fœtotoxicité chez des rates et des souris ayant reçu des doses de tadalafil atteignant 1 000 mg/kg/jour (*voir* tableau 12). Au cours d'une étude sur le développement pré- et postnatal chez la rate, la dose sans effet observé a été de 30 mg/kg/jour. Chez des rates gravides, la SSC de la fraction libre calculée pour cette dose était d'environ 18 fois la SSC 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. 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 CIALIS 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 8 : 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	*100 mg/kg :* mortalité (2 mâles, 2 femelles), agonie, posture basse, comportement très amorphe, convulsions, respiration laborieuse ou superficielle, tremblements, mouvements saccadés, prostration *62,5 mg/kg :* posture basse, comportement amorphe, respiration laborieuse ou rapide, tremblements, mouvements saccadés; toutes les souris étaient normales 6 minutes après l'administration *Témoins :* 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	*62,5 mg/kg :* 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	*Femelles, 2 000 mg/kg :* 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	*62,5 mg/kg :* 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	*37,5 mg/kg :* 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 9 : Résultats d'études sur la toxicité à long terme de doses répétées de tadalafil (page 1 de 2)

Espèce, souche Nombre/sexe/groupe Âge	Doses (mg/kg/jour) Voie d'administration Durée du traitement	Constatations importantes
Souris, CD-1 12/sexe (6 autopsiées après 1,5 mois) 7 semaines	0, 60, 200, 400 Gavage 1,5 et 3 mois	Concentration sans effet observé = 400 mg/kg/jour
Souris, CD-1 20/sexe (10 autopsiées après 1 mois) 6 semaines	0, 60, 200, 400, 800 Gavage 1 et 3 mois	*≥ 200 mg/kg :* augmentation de l'activité de la benzphétamine-N-déméthylase et augmentation minime du poids relatif du foie *Mâles, 400 mg/kg :* réduction de l'activité de l'érythromycine-N-déméthylase *Femelles, 800 mg/kg :* augmentation de l'activité de la 7-éthoxy-résorufine-O-dééthylase et du taux total d'enzymes du cytochrome P450 Concentration sans effet observé = 800 mg/kg/jour
Rat Han Wistar 6/sexe 7-10 semaines	100, 200, 400, 800, 1 400, 2 000 (augmentation de la dose) 2 000 (7 doses quotidiennes) Gavage	Concentration sans effet observé = 2 000 mg/kg/jour Exposition systémique maximale obtenue à la dose de 400 mg/kg
Rat, Han Wistar 12/sexe et 8 de plus dans les groupes recevant 0 et 400 mg/kg pour réversibilité 7-8 semaines	0, 10, 60, 400 Gavage 1 mois et 3 semaines pour réversibilité	*Mâles, femelles, 400 mg/kg :* modifications biochimiques minimes, augmentation du poids des poumons et réduction du poids des reins sans corrélats histopathologiques *Mâles, 400 mg/kg :* augmentation du poids du cœur sans corrélat histopathologique *Femelles, 400 mg/kg :* 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	*400 mg/kg :* augmentation de la consommation d'eau et du volume urinaire (réversibles) *Femelles, 400 mg/kg :* dépôt minime à marqué de pigments dans le cytoplasme des hépatocytes périportaux avec accumulations focales de cellules de Kupffer contenant des pigments bruns chez 4 rates; à la fin de la période de réversibilité, il y avait un dépôt minime de pigments dans les cellules hépatiques chez 1 rate Concentration sans effet observé = 60 mg/kg/jour
Rat Fischer 344 20/sexe (10 nécropsiés après 1 mois) 7-8 semaines	0, 60, 100, 400, 800 Gavage 1 et 3 mois	*≥ 60 mg/kg :* augmentation de la concentration de 7-éthoxy-résorufine-O-dééthylase et augmentation minime du poids relatif du foie *≥ 100 mg/kg :* augmentation de la consommation d'aliments *Femelles, ≥ 100 mg/kg :* augmentation de la concentration de benzphétamine-N-déméthylase *Mâles, 800 mg/kg :* augmentation de la concentration de benzphétamine-N-déméthylase Concentration sans effet observé = 800 mg/kg/jour
Chien Beagle 2/sexe 4-6 mois	50, 100, 200, 400, 800 (augmentation de la dose) 200 (14 doses quotidiennes) Gavage	*200 mg/kg :* selles liquides, comportement amorphe, maigreur, réduction du poids corporel, réduction du poids du thymus avec atrophie légère Exposition systémique maximale obtenue à la dose de 200 mg/kg

Tableau 9 : 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	*≥ 45 mg/kg :* maigreur, comportement amorphe, selles liquides *200 mg/kg :* réduction du poids corporel, réduction de la consommation d'aliments, modifications des résultats des analyses biochimiques hépatiques Inflammation vasculaire compatible avec le syndrome douloureux du Beagle chez des témoins et des chiens du groupe recevant 200 mg/kg Concentration sans effet observé = 45 mg/kg/jour
Chien, Beagle 4/sexe et 2 de plus dans les groupes recevant 0 et 400 mg/kg pour réversibilité 3-5 mois	0, 10, 60, 400 Gavage par voie orale 6 mois et 1 mois pour réversibilité	Confusion en raison de la présence du syndrome douloureux du Beagle et de l'utilisation de chiens impubères Les effets liés au syndrome douloureux du Beagle comprenaient euthanasie de 2 mâles et de 2 femelles du groupe recevant 400 mg/kg, augmentation du nombre de globules blancs, réduction de la concentration d'albumine et de calcium dans le plasma et inflammation vasculaire *≥ 10 mg/kg :* réduction du poids des testicules, altérations des testicules *≥ 60 mg/kg :* réduction du poids corporel au cours des 3 premiers mois de l'étude Concentration sans effet observé, mâles : < 10 mg/kg/jour; femelles : 10 mg/kg/jour
Chien, Beagle 4 mâles et 2 mâles de plus dans les groupes recevant 0 et 200 mg/kg pour réversibilité 13-17 mois	0, 10, 60, 200 Capsule administrée par voie orale 3 mois et 3 mois pour réversibilité	*≥ 60 mg/kg :* accumulation de pigments dans la vésicule biliaire (réversible) Pas d'inflammation vasculaire ni d'altérations des testicules Concentration sans effet observé = 200 mg/kg/jour
Chien, Beagle 4/sexe et 2 de plus dans les groupes recevant 0 et 400 mg/kg pour réversibilité 13-15 mois	0, 10, 60, 200, 400 Capsule administrée par voie orale 6 mois et 3 mois pour réversibilité	*≥ 60 mg/kg :* Oligospermie/aspermie dans les épididymes et régression, vacuolisation et atrophie de l'épithélium des tubes séminifères des testicules; cet effet a semblé être partiellement réversible chez le mâle du groupe utilisé pour l'étude de la réversibilité Concentration sans effet observé, mâles : 10 mg/kg/jour; femelles : 400 mg/kg/jour
Chien, Beagle 5/sexe 14-15 mois	0, 25, 100, 400 Capsule administrée par voie orale 1 an	*Mâles, ≥ 25 mg/kg :* dégénérescence bilatérale et atrophie de l'épithélium des tubes séminifères des testicules *Femelles, ≥ 100 mg/kg :* réduction du poids corporel *Mâles, 400 mg/kg :* augmentation du poids du foie, réduction du poids des testicules Cytopénie chez une femelle recevant 100 mg/kg et une femelle recevant 400 mg/kg; anomalies considérées idiosyncrasiques, réversibles et non causées par un effet direct sur les précurseurs hématopoïétiques de la moelle osseuse Concentration sans effet observé, mâles : < 25 mg/kg/jour; femelles : 25 mg/kg/jour

POUVOIR CARCINOGÈNE

Tableau 10 : Résultats des études sur le pouvoir carcinogène du tadalafil

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

POUVOIR MUTAGÈNE

Tableau 11 : 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	S. typhimurium	10 mM	Aucune
Mutation bactérienne	S. typhimurium *E. coli*	15, 50, 150, 1 500, 2 500 µg/plaque	Aucune
Lymphome de la souris	Cellules du lymphome de souris L5178Y	Sans activation : 25, 50, 75 µg/mL Avec activation : 10, 25, 50, 75 µg/mL	Aucune
Aberration chromosomique	Lymphocytes périphériques humains	Sans activation : 10, 20, 40 µg/mL Avec activation : 1, 5, 10 µg/mL	Aucune
Micronoyau	Rats Han Wistar mâles	0, 1 000, 1 500, 2 000 mg/kg	Aucune

REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

Tableau 12 : 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 7e jour de la gestation	*Femelles, 400 mg/kg :* réduction du poids corporel, réduction de la consommation d'aliments Concentration sans effet observé sur la reproduction = 400 mg/kg
Développement embryofœtal (segment II)	Souris, CD-1 30 femelles 12 semaines au moment de l'accouplement	0, 60, 200, 1 000 Gavage Jours 6 à 15 de la gestation	Pas d'effets Concentration sans effet observé sur la mère et le développement embryofœtal = 1 000 mg/kg
Développement embryofœtal (segment II)	Rate, CD 25 femelles 12 semaines au moment de l'accouplement	0, 60, 200, 1 000 Gavage Jours 6 à 17 de la gestation	*1 000 mg/kg :* réduction du poids corporel de la mère, réduction de la consommation d'aliments Concentration sans effet observé sur la mère = 200 mg/kg Concentration sans effet observé sur le développement embryofœtal = 1 000 mg/kg
Développement pré- et postnatal (segment II/III)	Rate, CD 25 femelles 12 semaines au moment de l'accouplement	0, 60, 200, 1 000 0, 3, 10, 30, 200 Gavage Du 6e jour de la gestation au 21e jour après la mise bas	*1 000 mg/kg :* réduction du poids corporel de la mère, réduction de la consommation d'aliments *≥ 200 mg/kg :* baisse du taux de survie des petits 4 jours après la naissance; cet effet ne s'est pas produit au cours de l'étude de suivi Concentration sans effet observé sur la mère = 200 mg/kg Concentration sans effet observé sur le développement de la génération F_1 = 30 mg/kg

BIBLIOGRAPHIE

1. Althof S, Eid JF, Talley D, Brock G, *et al.* Through the eyes of women: the partners' perspective on tadalafil. *Urology 2006;68:631-635.*
2. Brock G, Chan J, Carrier S, *et al.* The Treatment of Erectile Dysfunction study: focus on treatment satisfaction of patients and partners. *BJU Intl 2007;99:376-382.*
3. Brock G. Tadalafil: A new agent for erectile dysfunction. *Can J Urol 2003;10 (suppl 1):17-22.*
4. Brock G, McMahon C, Chen K, *et al*. Efficacy and safety of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol 2002;168:1332–1336.*
5. Cappelleri J, Rosen R, Smith M, *et al*. Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the International Index of Erectile Function. *Urology 1999;54:346-351.*
6. Carson CC, Rajfer J, Eardley I, et al. The Efficacy and Safety of tadalafil: an update. BJU International 2004;93:1276-1281.
7. Curran M, Keating G. Tadalafil. *Drugs 2003;63:2203-2212.*
8. Drory Y. Sexual activity and cardiovascular risk. *Eur Heart J Suppl 2002;4(suppl H): 13-18.*
9. Emmick J, Stuewe S, Mitchell M. Overview of the cardiovascular effects of tadalafil. *Eur Heart J Suppl 2002;4(suppl H):32-47.*
10. Eardley I, Montorsi F, Jackson G, *et al.* Factors associated with preference for sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naïve to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy: *post hoc* analysis of data from a multicentre, randomized, open-label, crossover study. *BJU International 2007;100:122–129.*
11. Eardley I, Mirone V, Montorsi F, *et al.* An open label, multicentre, randomized, crossover study comparing sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naïve to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy. *BJU Intl 2005;96:1323-1332.*
12. Eardley I, Cartledge J. Tadalafil (Cialis) for men with erectile dysfunction. *Int J Clin Pract 2002;56:300-304.*
13. Feldman H, Goldstein I, Hatzichristou D, *et al*. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urology 1994;151:54-61.*
14. Fonseca V, Seftel A, Denne J, Fredlund P. Impact of diabetes mellitus on the severity of erectile dysfunction and response to treatment: Analysis of data from tadalafil clinical trials. *Diabetologia 2004;47:1914-1923.*
15. Giuliano F, Porst H, Shen W, *et al*. Safety and efficacy of Cialis™ (tadalafil) taken daily for the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res 2002;14(suppl 4):S16.*
16. Giuliano F. Phosphodiesterase type 5 inhibition in erectile dysfunction: an overview. *Eur Heart J Suppl 2002;4:(suppl H):7-12.*
17. Govier F, Potempa A, Kaufman J, *et al.* Patient preference for tadalafil versus sildenafil during treatment initiation for erectile dysfunction. *Int J Impot Res 2003;25:2709-2723.*
18. Gresser U, Gleiter C. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil--review of the literature. *Eur J Med Res 2002;7:435-446.*
19. Giuliano F, Kaplan S, Cabanis M, *et al*. Hemodynamic interaction study between the alpha[1]-blocker alfuzosin and the phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil in middle-aged

healthy male subjects. *Urology 2006;67:1199–1204*.
20. Hellstrom W, Overstreet J, Yu A, *et al*. Tadalafil Has No Detrimental Effect on Human Spermatogenesis or Reproductive Hormones. *J Urol 2003;170:887–891.*
21. Herschorn S, Mitchell M, Bedding A, Emmick J. Pharmacodynamic interactions between tadalafil and nitrates compared with sildenafil. *Can J Urol 2002;9:1538.*
22. Jackson Graham, Kloner Robert A, Costigan Timothy M, et al. Update on Clinical Trials of Tadalafil Demonstrates No Increased Risk of Cardiovascular Adverse Events. Journal of Sexual Medicine 2004;1(2):157-163.
23. Kimmel S. Sex and myocardial infarction: an epidemiologic perspective. *Am J Cardiol 2000;86(2A):10F-13F.*
24. Kloner R, Jackson G, Emmick J, *et al.* Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 α-blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. *J Urology 2004;172:1935-1940.*
25. Kloner RA, Jackson G, Hutter A, *et al.* Cardiovascular safety update of tadalafil: Retrospective analysis of data from placebo-controlled and open-label clinical trials of tadalafil with as needed, three times-per-week, or Once a Day dosing. *Am J Cardiol 2006;97:1778 –1784.*
26. Kloner R, Mitchell M, Emmick J. Cardiovascular effects of tadalafil. *Amer J Cardiology 2003;92:37-46.*
27. Kloner R, Mitchell M, Emmick J. Cardiovascular effects of tadalafil in patients on common antihypertensive therapies. *Amer J Cardiology 2003;92:47-57.*
28. Kloner R, Hutter A, Emmick J, *et al.* Time course of the interaction between tadalafil and nitrates. *J Amer College Cardiology 2003;42:1-6.*
29. Lee J, Pommerville P, Brock G*, et al.* Physician-rated patient preference and patient- and partner-rated preference for tadalafil or sildenafil citrate: results from the Canadian 'Treatment of Erectile Dysfunction' observational study. *BJU Intl 2006;98:623-629.*
30. Lue T. Erectile function. *N Engl J Med 2000;342(24):1802-1813.*
31. Mitchell M, Sanderson B, Payne C, Bedding A. Pharmacodynamic interaction between alcohol and tadalafil in healthy volunteers. *Int J Impot Res 2002;14(suppl 4):S64.*
32. Montorsi F, Verheyden B, Meuleman E, *et al*. Long-term safety and tolerability of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. *Eur Urol 2004;45:339-345.*
33. Montorsi F, Brock G, *et al*. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Urol 2004;172:1036-1041.*
34. National Institutes of Health Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA 1993;270:83-90.*
35. Padma-Nathan H, Brock G, McMahon C, *et al*. Efficacy and safety of tadalafil in men with erectile dysfunction with and without hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15:143A.
36. Padma-Nathan H, McMurray J, Pullman W, *et al* for the IC351 On-Demand Dosing Study Group. On-demand IC351 (Cialis) enhances erectile function in patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res 2001;13:2-9.*
37. Patterson B, Bedding A, Jewell H, *et al*. The effect of intrinsic and extrinsic factors on the pharmacokinetic properties of tadalafil (IC351). *Int J Impot Res 2001; 13(suppl 5):S63*.
38. Patterson B, Bedding A, Jewell H, *et al*. Dose-normalized pharmacokinetics of tadalafil (IC351) administered as a single dose to healthy volunteers. *Int J Impot Res 2001; 13(suppl*

5):S62.
39. Patterson D, McDonald T, Effron M, *et al*. Tadalafil does not affect time to ischemia during exercise stress testing in patients with coronary artery disease. *Int J Impot Res 2002;14(suppl 3):S102.*
40. Porst H, Giuliano F, Glina S, *et al.* Evaluation of the efficacy and safety of once-a-day dosing of tadalafil 5mg and 10 mg in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European Urology 2006;50:351-359.*
41. Porst H. Restoring a normal sexual response: the ultimate goal of erectile dysfunction therapy. *Eur Urol Suppl 2002;1:19-24.*
42. Porst H, Padma-Nathan H, Giuliano F, *et al*. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. *Urology 2003;62:121-126.*
43. Porst H. IC351 (tadalafil, Cialis): Update on clinical experience. *Int J Impot Res 2002;14(suppl 1):57-64.*
44. Rajfer J, Aliotta P, Steidle C, *et al.* Tadalafil dosed once a day in men with erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in the US. *Intl J Impot Res 2006;19:95-103.*
45. Rosen R, Riley A, Wagner G, *et al*. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology 1997; 49(6):822-830.*
46. Sáenz de Tejada I, Anglin G, Knight J, Emmick J. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care 2002;25:2159-2164.*
47. Sáenz de Tejada I, Angulo Frutos J, Gadau M, Fiorio V. Comparative selectivity profiles of tadalafil, sildenafil, and vardenafil using an in vitro phosphodiesterase activity assay. *Int J Impot Res 2002;14(suppl 4):S20.*
48. Shabsigh R, Seftel A, Rosen R, *et al.* A review of the time of onset and duration of clinical efficacy of phosphodiesterase type-5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction. *Urology 2006;68:689-696.*
49. Shabsigh R, Burnett A, Eardley I, *et al.* Time from dosing to sexual intercourse attempts in men taking tadalafil in clinical trials, *BJU Int 2005; 96:857-863.*
50. Stroberg P, Murphy A, Costigan T. Switching patients with erectile dysfunction from sildenafil citrate to tadalafil: Results of a Euorpean multicenter, open-label study of patient preference. *Clin Therapeutics 2003;25:2724-2737.*
51. Stuckey B. Tadalafil Phase 3 Experience. *Eur Urol Suppl 2002;1:25-30.*
52. Von Keitz A, Rajfer J, Segal S, *et al.* A multicenter, randomized, double-blind, crossover study to evaluate patient preference between tadalafil and sildenafil. *European Urol 2004;45:499-509.*

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

CIALIS®
(comprimés de tadalafil)

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

Lisez ce feuillet attentivement avant de commencer à prendre le médicament.

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Qu'est-ce que Cialis et à quoi sert-il?

CIALIS est un médicament destiné au traitement de la dysfonction érectile, trouble qui désigne l'incapacité à obtenir ou à maintenir une érection suffisante pour avoir des rapports sexuels.

Action du médicament :

CIALIS fait partie d'un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5. Après une stimulation sexuelle, CIALIS facilite le relâchement des vaisseaux sanguins du pénis, ce qui permet au sang d'y entrer et ainsi d'améliorer la fonction érectile.

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

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas Cialis :

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

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

- Ne prenez pas CIALIS si vous avez déjà eu une réaction allergique au tadalafil ou à un des ingrédients des comprimés de CIALIS (voir liste ci-dessous).

Ingrédient médicinal :

Tadalafil

Ingrédients non médicinaux :

Les autres ingrédients sont les suivants : croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthyl cellulose, oxyde de fer, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, sulfate sodique de lauryle, talc, dioxyde de titane et triacétylglycérol.

Formes posologiques :

Les comprimés de CIALIS sont jaunes ou jaune orangé et pelliculés. Ils sont en forme d'amande et portent l'inscription « C2½ », « C5 », « C10 » ou « C20 » d'un côté du comprimé. La substance active est le tadalafil. Un comprimé de CIALIS contient 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ou 20 mg de tadalafil.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant de prendre CIALIS, parlez à votre médecin si :

vous avez ou avez déjà eu un des troubles ci-dessous :

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

Seul le médecin peut déterminer si CIALIS vous convient. Il vous fera subir un examen physique pour diagnostiquer la dysfonction érectile et il déterminera si vous pouvez prendre CIALIS seul ou avec tout autre médicament que vous prenez déjà.

Des études à long terme ont démontré que CIALIS peut diminuer la concentration des spermatozoïdes chez certains hommes. La

pertinence de cet effet sur la fertilité des hommes n'est pas connue.

Maladies transmissibles sexuellement :
CIALIS ne protège pas contre les maladies transmissibles sexuellement y compris contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH/SIDA).

Diminution ou 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 CIALIS, dans un petit nombre de cas après la commercialisation ou lors des essais cliniques. Il n'a pas été établi si ces effets sont directement liés à la prise de ces médicaments ou à d'autres facteurs. Cessez de prendre CIALIS et contactez votre médecin si vous ressentez ces symptômes.

Emploi chez les femmes ou les enfants :
CIALIS n'est pas destiné aux femmes ni aux enfants de moins de 18 ans.

Intolérance au lactose, un des ingrédients de CIALIS :
Le lactose que contient CIALIS est peu susceptible d'avoir des effets, car sa concentration est peu élevée (environ 250 mg).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

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

Si vous prenez les médicaments suivants, dites-le à votre médecin :
- médicaments pour le traitement de l'hypertension
- alpha-bloquants (tels que la doxazosine) pour le traitement des troubles de la prostate.

La prise de CIALIS peut accentuer la baisse de la tension artérielle produite par ces médicaments.

Si vous prenez CIALIS, vous ne devez prendre aucun autre traitement contre la dysfonction érectile.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

Comment prendre Cialis :

Pour prendre CIALIS, conformez-vous toujours exactement aux directives de votre médecin. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien.

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

Vous pouvez prendre CIALIS avec ou sans aliments.

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

Vous pouvez avoir des rapports sexuels dans les 30 minutes après avoir pris le comprimé et jusqu'à 36 heures après. Le délai d'action de CIALIS varie d'une personne à l'autre. Après avoir pris CIALIS, vous pouvez essayer d'avoir des rapports sexuels à divers moments pour déterminer le meilleur intervalle de temps pour vous et votre partenaire.

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

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

Vous ne devez pas prendre une dose supérieure à celle prescrite par votre médecin.

Surdose :

Si vous avez pris une dose de CIALIS supérieure à celle prescrite : Contactez immédiatement un médecin ou un centre antipoison.

EFFETS SECONDAIRES ET DIRECTIVES

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

Les effets secondaires les plus courants sont les maux de tête (11 %) et l'indigestion (7 %). Les effets secondaires moins souvent signalés sont le mal de dos (4 %), les douleurs musculaires (4 %), la congestion nasale (4 %) et les rougeurs du visage (4 %). L'enflure des paupières, les douleurs oculaires, l'hyperémie conjonctivale (yeux rouges) et les étourdissements sont des effets secondaires peu courants.

Si vous avez ces effets secondaires et qu'ils sont gênants, graves ou ne disparaissent pas, parlez-en à votre médecin.

Des réactions allergiques (y compris des éruptions cutanées) pourraient survenir.

Dans de rares cas, il est possible que CIALIS cause une érection prolongée qui peut être douloureuse.

Si vous avez une érection qui dure plus de 4 heures, contactez votre médecin immédiatement. Si ce problème n'est pas traité immédiatement, des lésions du tissu pénien et une dysfonction érectile permanentes peuvent survenir.

Une diminution ou perte soudaine de la vue est survenue rarement après la prise de médicaments oraux contre la dysfonction érectile, y compris CIALIS. Il n'a pas été établi si la perte de vue était directement liée à la prise des inhibiteurs de la PDE5 ou à d'autres facteurs. Les personnes ayant déjà présenté une perte de vision appelée neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIANA) présentent un plus grand risque de souffrir d'un deuxième épisode. Si vous avez une baisse ou une perte de la vision dans un œil ou dans les deux yeux, cessez de prendre

CLALIS et téléphonez à votre médecin.

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

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET DIRECTIVES			
Symptôme/effet secondaire	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez le traitement et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement en cas d'effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent			
Maux de tête	T		
Indigestion	T		
Mal de dos	T		
Douleurs musculaires	T		
Congestion nasale	T		
Rougeurs du visage	T		
Peu fréquent			
Enflure des paupières	T		
Douleurs oculaires	T		
Yeux rouges	T		
Étourdissements	T		
Réactions allergiques		T	
Érection prolongée			T
Douleurs thoraciques			T
Perte de vision			T
Perte de l'audition			T
Amnésie transitoire			T

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

CONSERVATION DES COMPRIMÉS DE CIALIS

Gardez les comprimés hors de la portée et de la vue des enfants.

Conservez les comprimés entre 15° et 30 °C.

Laissez les comprimés dans leur emballage d'origine.

Ne prenez pas les comprimés après la date de péremption qui figure sur la boîte et la plaquette alvéolée.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets graves et inattendus des médicaments par le biais du Programme Canada Vigilance. Si vous croyez avoir eu une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Canada Vigilance :

par téléphone (sans frais) : 866-234-2345

par télécopieur (sans frais) : 866-678-6789

en ligne : www.healthcanada.gc.ca/medeffect

par courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

par la poste :

Bureau national de Canada Vigilance
Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Direction générale des produits de santé et des aliments
Santé Canada
Pré Tunney
Indice postal : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Pour obtenir de l'information sur la prise en charge d'un effet secondaire, contactez votre fournisseur de soins de santé avant de communiquer avec Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance ne prodigue pas des conseils médicaux

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Fabricant : Eli Lilly Canada Inc.

Distributeur : Eli Lilly Canada Inc.

Si vous désirez obtenir plus de renseignements, adressez-vous en premier lieu à votre médecin ou à votre pharmacien; vous pouvez également téléphoner à Eli Lilly Canada Inc. au 1-888-545-5972 ou visiter le site Web à www.lilly.ca.

Ce dépliant a été préparé par Eli Lilly Canada Inc., Toronto (Ontario) M1N 2E8.

Dernière révision : 5 mars 2009.

Conseils pour l'utilisation de CIALIS « au besoin »

- Prenez un comprimé avant d'avoir des relations sexuelles, mais sans dépasser un comprimé par jour.
- Vous pouvez avoir des relations sexuelles dans les 30 minutes suivant la prise du comprimé et jusqu'à 36 heures plus tard.
- Essayez d'avoir des relations sexuelles à différents moments après la prise du comprimé pour voir ce qui fonctionne le mieux pour vous et votre partenaire.
- Vous pouvez prendre Cialis avec ou sans nourriture.
- Cialis ne fonctionne qu'en présence de stimulation sexuelle.
- Vous ne devez jamais prendre Cialis si vous prenez, même seulement à l'occasion, des médicaments qui contiennent des dérivés nitrés.
- N'abandonnez pas le traitement si vous n'obtenez pas les résultats que vous escomptiez; parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Conseils pour l'utilisation de CIALIS pour administration uniquotidienne

- Prenez un comprimé à peu près à la même heure tous les jours.
- Essayez d'avoir des relations sexuelles à différents moments pour voir ce qui fonctionne le mieux pour vous et votre partenaire.
- Vous pouvez prendre Cialis avec ou sans nourriture.
- Cialis ne fonctionne qu'en présence de stimulation sexuelle.
- Vous ne devez jamais prendre Cialis si vous prenez, même seulement à l'occasion, des médicaments qui contiennent des dérivés nitrés.
- N'abandonnez pas le traitement si vous n'obtenez pas les résultats que vous escomptiez; parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.