

MONOGRAPHIE DE PRODUIT**Pr APO-TADALAFIL PAH****(comprimés de tadalafil)****Norme Apotex****20 mg*****Inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 spécifique de la GMPc*****Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire****APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9****DATE DE RÉVISION :
18 juillet 2018****Numéro de contrôle : 217584**

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.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE.....	13
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	19
ESSAIS CLINIQUES.....	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	24
TOXICOLOGIE.....	24
BIBLIOGRAPHIE.....	26
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	27

**Pr APO-TADALAFIL PAH
(tadalafil)
Norme Apotex**

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés/20 mg	cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, laurilsulfate de sodium, monohydrate de lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, poloxamer, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-TADALAFIL PAH est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) idiopathique (« primitive ») ou l'HAP associée à une affection des tissus conjonctifs, une cardiopathie congénitale ou l'utilisation d'anorexigènes chez les patients appartenant à la classe fonctionnelle II ou III de l'OMS qui ne répondent pas au traitement classique.

CONTRE-INDICATIONS

- L'administration de tadalafil à des patients prenant une forme quelconque de dérivé nitré organique (p. ex., par voie orale, sublinguale, transdermique ou en inhalation), sur une base régulière ou intermittente, est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension grave.
- APO-TADALAFIL PAH ne doit pas être prescrit aux patients présentant une hypersensibilité connue au médicament, à l'un des ingrédients du produit ou à un composant du contenant (voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- APO-TADALAFIL PAH est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà présenté une neuropathie optique antérieure ischémique non artéritique (NOAINA) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- L'administration concomitante d'inhibiteurs de la PDE5, y compris APO-TADALAFIL PAH, et de stimulateurs de la guanylate cyclase, comme le riociguat, est contre-indiquée en raison du risque d'épisodes d'hypotension symptomatique ou de syncope pouvant mettre la vie en danger.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Effets cardiovasculaires

Les médecins doivent informer leurs patients des mesures à prendre s'ils éprouvent une douleur thoracique angineuse exigeant le recours à de la nitroglycérine après la prise de tadalafil. Si un dérivé nitré est jugé médicalement nécessaire en raison d'un trouble mettant la vie en danger chez un patient recevant du tadalafil, il doit s'écouler au moins 48 heures entre la dernière dose de tadalafil et la prise du dérivé nitré. Dans de telles circonstances, le dérivé nitré doit être administré sous surveillance médicale étroite comportant une surveillance hémodynamique appropriée. Par conséquent, les patients qui ressentent une douleur thoracique angineuse après avoir pris du tadalafil devraient consulter immédiatement un médecin.

Comme pour les autres inhibiteurs de la PDE5, le tadalafil exerce une légère vasodilatation systémique susceptible d'entraîner des baisses transitoires de la tension artérielle. Bien que cet effet soit sans conséquence chez la plupart des patients, les médecins doivent évaluer soigneusement si de tels effets vasodilatateurs pourraient nuire aux patients atteints d'une maladie cardiovasculaire sous-jacente avant de leur prescrire le tadalafil. Les patients qui présentent une altération grave de la maîtrise autonome de la tension artérielle peuvent être particulièrement sensibles à l'action des vasodilatateurs, y compris les inhibiteurs de la PDE5.

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

Maladie veino-occlusive pulmonaire : Il n'est pas recommandé d'administrer du tadalafil aux patients atteints d'une maladie veino-occlusive pulmonaire. Les vasodilatateurs pulmonaires peuvent aggraver l'état cardiovasculaire des patients atteints d'une maladie veino-occlusive pulmonaire (MVOP). Comme il n'y a aucune donnée clinique sur l'administration de tadalafil aux patients atteints d'une maladie veino-occlusive pulmonaire, l'emploi de ce médicament chez ces patients n'est pas recommandé. En présence de signes d'œdème pulmonaire associés à l'administration de tadalafil, la possibilité d'une maladie veino-occlusive pulmonaire doit être envisagée.

Les groupes suivants de patients atteints de maladie cardiovasculaire ont été exclus des essais cliniques portant sur l'HAP :

- patients présentant un trouble important des valvules mitrale et aortique;
- patients présentant une constriction péricardique;
- patients présentant une cardiomyopathie congestive ou restrictive;
- patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche grave;
- patients présentant des arythmies potentiellement mortelles;
- patients présentant une coronaropathie symptomatique;
- patients présentant de l'hypotension (< 90/50 mm Hg), ou une hypertension non maîtrisée.

Effets ophtalmiques

Les médecins doivent aviser leurs patients de consulter immédiatement un médecin advenant une perte soudaine de la vision dans un œil ou dans les deux yeux. Ces manifestations

pourraient signaler une neuropathie optique antérieure ischémique non artéritique (NOAINA), causant une diminution de la vision, y compris une perte permanente de la vision qui a été signalée en de rares occasions après la commercialisation en association temporelle avec l'utilisation de tous les inhibiteurs de la PDE5. Selon des analyses de données d'observation, il y aurait un risque accru de NOAINA aiguë chez les hommes atteints de dysfonction érectile dans les 1 à 4 jours suivant l'utilisation épisodique d'un inhibiteur de la PDE5. Les médecins doivent également informer leurs patients du risque accru de NOAINA chez les patients ayant déjà présenté une neuropathie optique antérieure ischémique non artéritique dans un œil, y compris de la possibilité que l'emploi de vasodilatateurs tels que les inhibiteurs de la PDE5 pourrait leur être néfaste (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

- Les faits indiquent que les patients vulnérables à la NOAINA pourraient avoir des anomalies du disque optique (p. ex., disque optique comprimé) avant de présenter cette affection. Si les médecins sont préoccupés par le risque global de NOAINA, ils devraient envisager de parler de ces inquiétudes avec un ophtalmologue.

Les patients qui présentent des troubles rétinien dégénératifs héréditaires, incluant la rétinite pigmentaire, n'ont pas été inclus dans les essais cliniques, et l'utilisation du médicament chez ces patients n'est pas recommandée.

Effets otologiques

Les médecins doivent aviser leurs patients d'obtenir immédiatement des soins médicaux 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 le tadalafil. Il est impossible de déterminer si ces effets sont directement liés à la prise d'inhibiteurs de la PDE5 ou à d'autres facteurs (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation).

Effets urogénitaux/sur la reproduction

Le tadalafil doit être administré avec prudence aux patients présentant une déformation anatomique du pénis (p. ex., angulation, fibrose caverneuse ou maladie de La Peyronie), ou aux patients qui présentent des troubles pouvant les prédisposer au priapisme (p. ex, anémie drépanocytaire, myélome multiple ou leucémie).

Des études à long terme menées auprès d'hommes de 45 ans ou plus ont démontré que le traitement par le tadalafil peut réduire la concentration de spermatozoïdes chez certains patients. Toutefois, la portée clinique de cette observation sur la fertilité humaine est inconnue.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a porté sur l'administration de tadalafil à des femmes enceintes. Les études sur la reproduction animale effectuées sur des rats et des souris n'ont révélé aucun effet nuisible sur le fœtus.

Effets non tératogènes – Les études sur la reproduction animale n'ont montré aucun signe de tératogénicité, d'embryotoxicité ou de fétotoxicité lorsque le tadalafil libre était administré à des rates ou des souris gravides à des doses jusqu'à 9 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'humain, qui est de 40 mg/jour durant l'organogenèse (voir TOXICOLOGIE).

Femmes qui allaitent : On ignore si le tadalafil ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de tadalafil à des femmes qui allaitent.

Enfants : Les caractéristiques pharmacocinétiques, l'innocuité et l'efficacité du tadalafil n'ont pas été établies chez les enfants.

Personnes âgées (> 65 ans) : Parmi l'ensemble des sujets participant à l'étude clinique sur le tadalafil dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, 28 % étaient âgés d'au moins 65 ans et 8 % avaient plus de 75 ans. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée sur le plan de l'innocuité entre les sujets de plus de 65 ans et les sujets plus jeunes ou âgés de plus de 75 ans. L'âge seul ne justifie donc pas d'ajustement de la dose. Cependant, une plus grande sensibilité aux médicaments chez certaines personnes plus âgées devrait être prise en compte.

Patients atteints d'insuffisance hépatique :

- Patients atteints de cirrhose hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh) : Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.
- Patients atteints de cirrhose hépatique grave (classe C de Child-Pugh) : Aucune étude n'ayant été menée chez les patients atteints de cirrhose hépatique grave, l'emploi du tadalafil chez ces patients n'est donc pas recommandé. Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Patients atteints d'insuffisance rénale :

- Patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée : Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.
- Patients atteints d'insuffisance rénale grave : L'emploi du tadalafil n'est pas recommandé en raison de l'exposition accrue au tadalafil (aire sous la courbe ou ASC), de l'expérience clinique limitée et de l'impossibilité d'influer sur la clairance par la dialyse (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Renseignements à l'intention des patients

Les médecins doivent parler avec leurs patients des contre-indications à l'utilisation du tadalafil en association avec des dérivés nitrés organiques pris de façon continue ou intermittente.

Les médecins doivent recommander aux patients de consulter immédiatement un médecin advenant une perte soudaine de la vision dans un œil ou dans les deux yeux. Ces manifestations pourraient signaler une neuropathie optique antérieure ischémique non artéritique (NOAINA), causant une diminution de la vision y compris une perte permanente de la vision qui a été signalée en de rares occasions après la commercialisation en association temporelle avec l'utilisation de tous les inhibiteurs de la PDE5 dans le traitement de la dysfonction érectile. Il est contre-indiqué de poursuivre l'administration d'tadalafil si la perte de vision est attribuée à la neuropathie optique antérieure ischémique non artéritique (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets ophtalmiques).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu

Le tadalafil a été administré à 402 patients atteints d'HAP dans le cadre d'essais cliniques menés dans le monde entier. Dans les essais sur le tadalafil, 266 patients ont été traités pendant au moins 182 jours, et 110 pendant au moins 360 jours. Les effets indésirables ont été signalés à une fréquence plus élevée chez les sujets prenant 40 mg de tadalafil; cependant, les taux d'abandons causés par les effets indésirables autres que les manifestations liées à l'aggravation de l'HAP étaient similaires dans le groupe recevant le tadalafil (3,8 %) et dans celui recevant le placebo (4,9 %).

Effets indésirables du médicament signalés lors des essais cliniques

Les essais cliniques étant effectués dans des conditions très variées, les taux d'effets indésirables observés dans ces essais ne peuvent être comparés directement aux taux obtenus dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique.

Tableau 1 : Effets indésirables liés au traitement signalés par ≥ 3 % des patients traités par le tadalafil à 40 mg et plus souvent avec le médicament qu'avec le placebo

EFFET	Placebo (%) (n = 82)	Tadalafil, 40 mg (%) (n = 79)
Maux de tête	15	42
Myalgie	4	14
Rhinopharyngite	7	13
Bouffées vasomotrices	2	13
Infection des voies respiratoires (supérieures et inférieures)	6	13
Douleur dans les membres	2	11
Diarrhée	10	11
Nausées	6	11
Dorsalgie	6	10
Dyspepsie	2	10
Congestion nasale (incluant congestion des sinus)	1	9
Douleur thoracique	1	6
Dyspnée	4	6
Fatigue	4	6
Vomissements	1	6
Infection des voies respiratoires supérieures	4	6
Bronchite	0	5
Reflux gastro-œsophagien	4	5
Œdème	1	5
Éruptions cutanées	3	5
Constipation	1	4
Bouffées de chaleur	2	4
Insomnie	2	4
Ménorragie (incluant des saignements utérins plus abondants) ^a	0	4
Raideur musculo-squelettique	0	4
Douleur thoracique non cardiaque	0	4
Infection des voies urinaires	0	4

Malaise abdominal	0	3
Douleur abdominale	2	3
Douleur abdominale basse	1	3
Douleur abdominale haute	1	3
Sinusite	0	3
Spasmes musculaires	2	3
Vision trouble	1	3

^a

Terme clinique ne figurant pas dans le MedDRA pour inclure les rapports de saignements menstruels anormaux ou excessifs tels que ménorragie, métrorragie ou ménométrorragie

Dans l'étude contrôlée par placebo, un sujet (ayant reçu 10 mg de tadalafil) a signalé des modifications dans la perception des couleurs. Dans la prolongation à long terme de l'étude, aucun patient n'a signalé un tel effet.

Effets indésirables du médicament signalés moins fréquemment lors des essais cliniques

La section suivante énumère les effets indésirables signalés moins fréquemment dans le cadre de l'essai clinique contrôlé sur le tadalafil et survenus chez au moins deux des sujets recevant la dose de 40 mg, et plus souvent avec le médicament qu'avec le placebo. Aucun lien de causalité n'a été établi avec certitude entre le tadalafil et ces effets :

Troubles sanguins et lymphatiques : rapport international normalisé plus élevé

Organisme entier : frissons, zona, onychomycose, douleur

Troubles digestifs : malaise abdominal, douleur abdominale (haute et basse), gastrite, malaise gastrique

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypercholestérolémie

Troubles musculo-squelettiques : arthralgie, entorse articulaire, malaise/douleur dans les membres

Troubles nerveux : hypoesthésie, paresthésie

Troubles psychiatriques : dépression

Troubles ophtalmiques : larmoiement accru, œdème/enflure des paupières

Troubles otologiques : vertige

Troubles respiratoires : infection des voies respiratoires inférieures, douleur pharyngolaryngée, rhinite

Troubles du système reproducteur : hémorragie vaginale

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation

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

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

Effets cardiovasculaires et vasculaires cérébraux : Des réactions cardiovasculaires graves, notamment infarctus du myocarde, mort subite d'origine cardiaque, angine de poitrine instable, arythmie ventriculaire, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, douleurs thoraciques, palpitations et tachycardie.

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, trouble du champ visuel.

Effets otologiques : Des cas de diminution ou de perte soudaine de l'audition ont été signalés après la commercialisation en association temporelle avec la prise d'inhibiteurs de la PDE5, y compris le tadalafil. Dans de nombreux cas, les renseignements fournis par le suivi médical étaient limités.

Effets urogénitaux : priapisme, érection prolongée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Risque d'interactions pharmacodynamiques avec le tadalafil

Dérivés nitrés – L'administration de tadalafil à des patients prenant une forme quelconque de dérivés nitrés organiques est contre-indiquée. Dans les études de pharmacologie clinique, on a démontré que le tadalafil potentialise les effets hypotenseurs des dérivés nitrés. Si un dérivé nitré est jugé médicalement nécessaire en raison d'un trouble mettant la vie en danger chez un patient recevant du tadalafil, il doit s'écouler au moins 48 heures entre la dernière prise de tadalafil et la prise du dérivé nitré. Dans de telles circonstances, le dérivé nitré doit être administré sous surveillance médicale étroite et en assurant une surveillance hémodynamique appropriée (voir CONTRE-INDICATIONS et ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Alpha-bloquants – Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante d'un inhibiteur de la PDE5 et d'un alpha-bloquant. Les inhibiteurs de la PDE5, y compris le tadalafil, et les alpha-bloquants sont des vasodilatateurs ayant des effets hypotenseurs. Lorsque des vasodilatateurs sont administrés de façon concomitante, on peut s'attendre à une augmentation de l'effet hypotenseur. Des études de pharmacologie clinique ont été menées sur l'administration concomitante de tadalafil et de doxazosine, d'alfuzosine ou de tamsulosine (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Association avec d'autres inhibiteurs de la PDE5 – Le tadalafil est également commercialisé sous d'autres noms pour le traitement de la dysfonction érectile. L'innocuité et l'efficacité de l'association d'APO-TADALAFIL PAH et d'autres médicaments contenant du tadalafil ou d'autres inhibiteurs de la PDE5 n'ont pas été étudiées. Par conséquent, l'administration de telles associations n'est pas recommandée.

Antihypertenseurs – Les inhibiteurs de la PDE5, y compris le tadalafil, sont des vasodilatateurs systémiques légers. Des études de pharmacologie clinique ont été menées afin d'évaluer l'effet de tadalafil sur la potentialisation des effets hypotenseurs de certains antihypertenseurs (amlodipine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, bendrofluzide, énalapril et métoprolol). De faibles baisses de la tension artérielle sont survenues après l'administration concomitante de

tadalafil et de ces agents comparativement au placebo (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Les médecins doivent parler avec les patients de la possibilité que le tadalafil puisse accentuer l'effet hypotenseur des alpha-bloquants et des médicaments antihypertenseurs (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Chez certains patients, l'administration concomitante d'inhibiteurs de la PDE5 et d'alpha-bloquants peut entraîner une baisse significative de la tension artérielle, qui peut donner lieu à une hypotension symptomatique (p. ex., évanouissement). Il faut donc envisager les aspects suivants :

- Le traitement par le tadalafil 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.

Alcool – Les inhibiteurs de la PDE5, y compris le tadalafil, sont des vasodilatateurs; ils peuvent donc potentialiser les effets hypotensifs de l'alcool.

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

Possibilité que d'autres médicaments influent sur le tadalafil

Inducteurs du cytochrome P450 – Des études ont démontré que les médicaments qui produisent une induction de l'isoforme CYP3A4 peuvent diminuer l'exposition au tadalafil. Chez les patients qui prennent de puissants inducteurs du CYP3A de façon prolongée, comme la rifampicine, il n'est pas recommandé d'utiliser le tadalafil (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La *rifampine* (600 mg par jour), un inducteur du CYP3A4, a réduit l'exposition (ASC) au tadalafil (dose unique de 10 mg) de 88 % et la C_{max} de 46 %, par rapport aux valeurs obtenues pour le tadalafil à 10 mg administré seul.

Le *bosentan* (125 mg, deux fois par jour), un substrat des isoformes CYP2C9 et CYP3A4 et un

inducteur modéré des isoformes CYP3A4, CYP2C9 et possiblement CYP2C19, a réduit l'exposition générale au tadalafil (40 mg, une fois par jour) de 42 % et la C_{max} de 27 % à la suite de l'administration concomitante de doses multiples.

Bien que ces interactions spécifiques n'aient pas été étudiées, d'autres inducteurs de l'isoforme CYP3A4, tels que la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital, pourraient diminuer l'exposition au tadalafil.

Inhibiteurs du cytochrome P450 – Le tadalafil est surtout métabolisé par le CYP3A4. Il n'est pas recommandé d'administrer du tadalafil aux patients traités par de puissants inhibiteurs du CYP3A4 comme le kétoconazole, l'itraconazole ou le ritonavir (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Des études ont révélé que les médicaments qui inhibent le CYP3A4 peuvent accroître l'exposition au tadalafil.

Le *kétoconazole* (400 mg par jour), un puissant inhibiteur sélectif de l'isoforme CYP3A4, a augmenté l'ASC du tadalafil de 312 % et la C_{max} de 22 % après la prise d'un comprimé de tadalafil à 20 mg, par rapport aux valeurs obtenues pour le tadalafil à 20 mg administré seul. Le *kétoconazole* (200 mg par jour) a augmenté l'ASC du tadalafil de 107 % et la C_{max} de 15 % après la prise d'un comprimé de tadalafil à 10 mg, par rapport aux valeurs obtenues pour le tadalafil à 10 mg administré seul (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Bien que ces interactions spécifiques n'aient pas été étudiées, d'autres inhibiteurs du CYP3A4, tels que l'érythromycine et l'itraconazole, pourraient probablement accroître l'exposition au tadalafil.

Inhibiteur de la protéase du VIH – Le ritonavir (500 mg ou 600 mg deux fois par jour à l'état d'équilibre), un inhibiteur des isoformes CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6, a augmenté l'ASC du tadalafil de 32 % et réduit la C_{max} de 30 % après la prise d'un comprimé de tadalafil à 20 mg, par rapport aux valeurs obtenues pour le tadalafil à 20 mg administré seul. Le ritonavir (200 mg deux fois par jour) a augmenté l'ASC du tadalafil de 124 % et n'a pas modifié la C_{max} après la prise d'un comprimé de tadalafil à 20 mg, par rapport aux valeurs obtenues pour le tadalafil à 20 mg administré seul. Bien que ces interactions spécifiques n'aient pas été étudiées, d'autres inhibiteurs de la protéase du VIH pourraient probablement accroître l'exposition au tadalafil (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

Antagonistes des récepteurs H2 (p. ex., nizatidine) – La hausse du pH gastrique résultant de l'administration de nizatidine n'a entraîné aucun effet significatif sur la pharmacocinétique d'une dose de tadalafil de 10 mg.

Possibilité que le tadalafil influe sur d'autres médicaments

Substrats du cytochrome P450 – On ne s'attend pas à ce que le tadalafil produise une inhibition ou une induction cliniquement significative de la clairance des médicaments métabolisés par les isoformes du CYP450.

CYP1A2 (p. ex., *théophylline*) – Le tadalafil (10 mg une fois par jour) n'a pas exercé d'effet

cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la théophylline. Lorsque le tadalafil a été administré à des sujets recevant de la théophylline, une légère augmentation (3 battements/minute) de l'élévation de la fréquence cardiaque associée à la théophylline a été observée.

CYP2C9 (p. ex., warfarine) – Le tadalafil (10 mg ou 20 mg une fois par jour) n'a pas exercé d'effet cliniquement significatif sur l'exposition (ASC) à la S-warfarine ou la R-warfarine, ni sur les modifications du temps de Quick provoquées par la warfarine.

CYP3A4 (p. ex., midazolam, lovastatine ou bosentan) – Le tadalafil (10 mg ou 20 mg une fois par jour) n'a exercé aucun effet significatif sur l'exposition (ASC) au midazolam ou à la lovastatine. Le tadalafil (40 mg une fois par jour) n'a exercé aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition (ASC et C_{max}) au bosentan, un substrat des isoformes CYP2C9 et CYP3A4, ou à ses métabolites.

Acide acétylsalicylique (AAS) – Le tadalafil (10 mg ou 20 mg une fois par jour) n'a pas potentialisé la prolongation du temps de saignement provoquée par l'AAS.

P-glycoprotéine (p. ex., digoxine) – L'administration concomitante de tadalafil (40 mg une fois par jour) pendant 10 jours n'a pas exercé d'effet significatif sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la digoxine (0,25 mg par jour) chez des sujets en bonne santé.

Contraceptifs oraux combinés – À l'état d'équilibre, le tadalafil (40 mg une fois par jour) a augmenté l'exposition à l'éthinylestradiol (ASC) de 26 % et la C_{max} de 70 % par rapport à un contraceptif oral administré avec un placebo. Le tadalafil n'a exercé aucun effet statistiquement significatif sur le lévonorgestrel.

Interactions médicament-aliments

Le jus de pamplemousse étant un faible inhibiteur du métabolisme de l'isoforme CYP3A4 dans la paroi intestinale, il peut provoquer de légères hausses des concentrations plasmatiques de tadalafil.

Interactions médicament-plantes médicinales

Les interactions entre le médicament et les plantes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-résultats des analyses de laboratoire

Les interactions entre le médicament et les résultats des analyses de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Le tadalafil peut être pris avec ou sans nourriture.
- Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients de plus de 65 ans.

Dose recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de tadalafil est de 40 mg une fois par jour. Il n'est pas recommandé de diviser la dose (40 mg) dans la même journée.

Insuffisance rénale

- *Légère (clairance de la créatinine de 51 à 80 mL/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 mL/min)* : Une dose initiale de 20 mg une fois par jour est recommandée; la dose peut être augmentée à 40 mg une fois par jour selon l'efficacité et la tolérabilité individuelle.
- *Grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min)* : L'emploi de tadalafil n'est pas recommandé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Insuffisance hépatique

- *Légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh)* : Compte tenu de l'expérience clinique limitée chez les patients atteints de cirrhose hépatique légère ou modérée, une dose initiale de 20 mg par jour est recommandée. Une évaluation rigoureuse des risques et des bienfaits du médicament devrait être effectuée avant de prescrire le tadalafil.
- *Grave (classe C de Child-Pugh)* : Aucune étude n'ayant été faite chez les patients atteints de cirrhose hépatique grave, l'emploi de tadalafil n'est pas recommandé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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 pendant 21 jours à des patients atteints de dysfonction érectile. Les effets indésirables (p. ex., maux de tête et dyspepsie) ont été semblables à ceux observés après l'administration de doses plus faibles. L'effet de doses supérieures à 40 mg n'a pas été étudié chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire.

En cas de surdosage, il faut prendre les mesures de soutien standard qui s'imposent. L'hémodialyse contribue de façon négligeable à l'élimination du tadalafil, car le tadalafil se lie fortement aux protéines plasmatiques.

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

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le tadalafil, un traitement oral de l'hypertension artérielle pulmonaire, est un puissant inhibiteur sélectif et réversible de la phosphodiésterase de type 5 (PDE5) spécifique de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc).

Mécanisme d'action

Le tadalafil est un puissant inhibiteur sélectif de la phosphodiésterase de type 5 (PDE5), l'enzyme responsable de la dégradation de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). L'hypertension artérielle pulmonaire est associée à une faible libération de monoxyde d'azote par l'endothélium

vasculaire et à une diminution consécutive de la concentration de GMPc dans les muscles lisses vasculaires pulmonaires. La PDE5 est la phosphodiesterase prédominante dans le système vasculaire pulmonaire. L'inhibition de la PDE5 par le tadalafil augmente la concentration de GMPc, ce qui entraîne un relâchement des cellules des muscles lisses des vaisseaux pulmonaires ainsi que la vasodilatation du lit vasculaire pulmonaire.

Études *in vitro* : voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.

Pharmacodynamique

Effets sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque

Le tadalafil administré à raison de 20 mg à des hommes en bonne santé n'a produit aucune différence significative comparativement au placebo en ce qui a trait aux tensions artérielles systolique et diastolique en position couchée (différence quant à la baisse maximale moyenne de 1,6 et de 0,8 mm Hg, respectivement) et aux tensions artérielles systolique et diastolique en position debout (différence quant à la baisse maximale moyenne de 0,2 et de 4,6 mm Hg, respectivement). En outre, on n'a observé aucun effet significatif sur la fréquence cardiaque.

Dérivés nitrés – Dans des études de pharmacologie clinique, on a observé que le tadalafil (5 à 20 mg) potentialisait les effets hypotenseurs des dérivés nitrés. Par conséquent, l'administration de tadalafil à des patients prenant une forme quelconque de dérivés nitrés est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

Alpha-bloquants – Les interactions hémodynamiques possibles entre le tadalafil et un alpha-bloquant non sélectif (doxazosine à 4 et 8 mg), un antagoniste sélectif des récepteurs alpha1A-adrénergiques (tamsulosine à 0,4 mg) et un antagoniste sélectif des récepteurs alpha1-adrénergiques (alfuzosine à 10 mg) ont été étudiées dans le cadre d'études randomisées, croisées, à double insu. La tension artérielle (TA) et la fréquence cardiaque ont été consignées avant l'administration de la dose et pendant 24 heures après son administration.

Le tadalafil à 20 mg a augmenté les effets hypotensifs de la doxazosine à 8 mg en produisant une baisse maximale moyenne de la TA systolique (TAS) en position debout qui était significativement supérieure à celle observée avec le placebo (différence moyenne de 9,8 mm Hg). L'analyse des TA déviantes a montré que le nombre de sujets ayant une TAS en position debout inférieure à 85 mm Hg était plus élevé après la prise de la doxazosine plus le tadalafil (28 %) par rapport à la doxazosine plus un placebo (6 %). Une autre étude de pharmacologie clinique a été menée afin d'examiner la dose plus faible de 4 mg de doxazosine. Les changements observés lors de cette étude ont été comparables à ceux obtenus dans l'étude antérieure. Une autre étude portant sur l'emploi de la doxazosine (jusqu'à 4 mg par jour) en concomitance avec le tadalafil (5 mg par jour) a également montré une augmentation de la réponse, de même que la présence de symptômes associés à une baisse de la tension artérielle.

L'administration de tadalafil à 10 ou 20 mg à des sujets traités par la tamsulosine a entraîné des réductions maximales moyennes de la TAS en position debout qui étaient semblables à celles observées avec le placebo (différences moyennes de 1,7 et 2,3 mm Hg, respectivement). Aucun sujet sous tamsulosine n'a eu de baisse de la TAS en position debout inférieure à 85 mm Hg. Une autre étude portant sur l'administration concomitante de tamsulosine (0,4 mg) et de tadalafil (5 mg par jour) a également produit des résultats similaires, seulement deux des 37 patients ayant affiché une tension artérielle systolique et diastolique significativement basse après l'administration du tadalafil et de la tamsulosine. Chez les sujets sous alfuzosine, le tadalafil à 20 mg a également entraîné une baisse maximale de la TAS qui n'était pas significativement différente de celle obtenue avec le placebo (différence moyenne de 4,35 mm Hg). Un sujet prenant de l'alfuzosine a affiché 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. Des étourdissements, des vertiges et des syncopes ont été rapportés avec l'administration concomitante de tadalafil et de doxazosine.

Effets sur d'autres paramètres cardiaques/hémodynamiques

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

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

L'effet d'une dose unique de 100 mg de tadalafil (2,5 fois la dose recommandée) sur l'intervalle QT a été évalué au moment de l'obtention de la concentration maximale de tadalafil dans le cadre d'une étude randomisée, croisée, à double insu, contrôlée par placebo et par un médicament actif (ibutilide par voie intraveineuse) menée auprès de 90 hommes en bonne santé âgés de 18 à 53 ans. Le changement moyen de l'intervalle QTc (correction de Fridericia de l'intervalle QT) pour le tadalafil, par rapport au placebo, était de 3,5 millisecondes (IC bilatéral à 90 % = 1,9 à 5,1). Le changement moyen de l'intervalle QTc (correction individuelle de l'intervalle QT) pour le tadalafil par rapport au placebo était de 2,8 millisecondes (IC bilatéral à 90 % = 1,2 à 4,4). Dans cette étude, l'augmentation moyenne de la fréquence cardiaque associée à une dose de 100 mg de tadalafil par comparaison à un placebo était de 3,1 battements par minute.

Au cours des études de pharmacologie clinique, le tadalafil à 10 et 20 mg n'a 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).

Effets 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, Mécanisme 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 tadalafil, des changements de la perception des couleurs ont rarement été signalés (< 0,1 % des patients).

Effets sur les caractéristiques du sperme

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

Lien entre l'exposition et la réponse

Une analyse portant sur l'exposition au tadalafil et la distance de marche parcourue en 6 minutes chez des sujets atteints d'HAP effectuée dans le cadre d'une étude de phase III a révélé une augmentation prévue par le modèle de la distance de marche parcourue en 6 minutes, par rapport aux valeurs de départ, de 35,6 mètres (30,5, 39,6 mètres) et de 38,09 mètres (33,52, 43,20 mètres) après 16 semaines de traitement par le tadalafil à raison de 20 mg et de 40 mg par jour, en considérant les expositions médianes (10^e et 90^e percentiles) au tadalafil à l'état d'équilibre.

Pharmacocinétique

Pour un éventail de doses allant de 2,5 à 20 mg, l'exposition au tadalafil (ASC) augmente proportionnellement à la dose chez les sujets en bonne santé. Entre 20 et 40 mg, on observe une ASC environ 1,5 fois plus importante, ce qui indique une augmentation moins que proportionnelle de l'exposition pour toutes les doses situées entre 2,5 et 40 mg. Lors d'un traitement par des doses univoitidiennes de 20 et de 40 mg de tadalafil, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 5 jours, et l'exposition est environ 1,3 fois supérieure à celle obtenue après l'administration d'une seule dose.

Absorption – Le tadalafil est rapidement absorbé après l'administration par voie orale, et le délai médian d'obtention de la concentration plasmatique maximale moyenne est de 4 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 la nourriture, le tadalafil peut être pris avec ou sans nourriture.

Distribution – Le volume de distribution apparent moyen est d'environ 77 litres à l'état d'équilibre, ce qui signifie que le tadalafil se diffuse dans les tissus. Aux concentrations thérapeutiques, 94 % du tadalafil dans le plasma est lié aux protéines. L'insuffisance rénale n'a pas d'effet sur la liaison aux protéines.

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 3,4 L/h et sa demi-vie d'élimination terminale moyenne est de 15 heures chez des sujets en bonne santé. Le tadalafil est surtout éliminé sous forme de métabolites inactifs, principalement dans les fèces (environ 61 % de la dose) et dans une moindre mesure dans les urines (environ 36 % de la dose).

Pharmacocinétique selon une approche en population générale – Chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire ne recevant pas de bosentan en concomitance, l'exposition moyenne au tadalafil à l'état d'équilibre après une dose de 40 mg était 26 % supérieure à celle des volontaires en bonne santé. On n'a observé aucune différence cliniquement pertinente entre la C_{max} des sujets traités et celle des volontaires en bonne santé. Les résultats semblent indiquer que la clairance du tadalafil chez les patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire est inférieure à celle chez les volontaires en bonne santé.

Populations et situations particulières

Personnes âgées – L'ASC moyenne (4 881 mcg•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 l'ASC (3 896 mcg•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.

Patients atteints d'insuffisance hépatique – Au cours d'une étude de pharmacologie clinique portant sur le tadalafil à 10 mg, l'exposition au tadalafil (ASC) chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh) a été comparable à l'exposition chez les sujets en bonne santé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Patients atteints d'insuffisance hépatique, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Patients atteints d'insuffisance rénale – Au cours d'études de pharmacologie clinique portant sur une seule prise de 5 à 20 mg de tadalafil, l'exposition au tadalafil (ASC) a presque doublé chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 51 à 80 mL/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 31 à 50 mL/min) et chez les sujets présentant

une insuffisance rénale 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 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Patients atteints d'insuffisance rénale, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Patients atteints de diabète – Chez les patients atteints de diabète, l'exposition au tadalafil (ASC de 3 454 mcg•h/L pour la dose de 10 mg) a été 19 % plus faible et la concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max} de 184 mcg/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.

Race – Les études de pharmacocinétique portant sur des sujets et des patients de différents groupes ethniques n'ont révélé aucune différence en ce qui a trait à l'exposition typique au tadalafil. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Sexe – Des hommes et des femmes en bonne santé ayant pris une dose unique ou des doses multiples de tadalafil n'ont présenté aucune différence cliniquement pertinente sur le plan de l'exposition (ASC et C_{max}). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

CONSERVATION ET STABILITÉ

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-TADALAFIL PAH à 20 mg est offert sous forme de comprimés pelliculés orange, biconvexes et en forme d'amande, portant l'inscription « APO » sur un côté et « T20 » sur l'autre.

Un comprimé contient 20 mg de tadalafil ainsi que les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, laurilsulfate de sodium, monohydrate de lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, poloxamer, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium.

Présentation

Bouteilles de 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

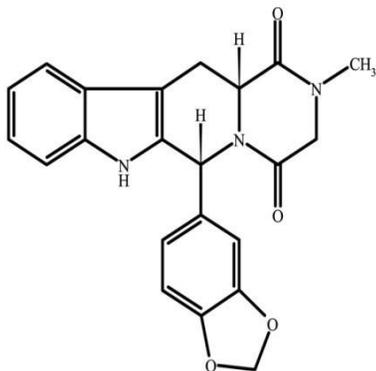
Dénomination commune : Tadalafil

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 empirique : C₂₂H₁₉N₃O₄

Poids moléculaire : 389,40 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Structure cristalline insoluble dans l'eau, très soluble dans le diméthyl sulfoxyde (DMSO) et légèrement soluble dans le dichlorométhane

Point de fusion : 302 °C à 303 °C

ESSAIS CLINIQUES

Il a été déterminé qu'Adcirca® à 20 mg et que Cialis® à 20 mg sont identiques en tous points (mêmes composants, même processus de fabrication, et même fabricant), à l'exception de leur aspect physique.

Une étude de biodisponibilité comparative à double insu, croisée en deux phases, avec répartition aléatoire et à dose unique a été menée auprès de 24 volontaires masculins en bonne santé et à jeun. La vitesse et le degré d'absorption du tadalafil après l'administration d'une dose orale unique d'Apo-Tadalafil (1 comprimé à 20 mg) ont été comparés à ceux des comprimés Cialis® (tadalafil). Les résultats des paramètres mesurés sont résumés dans les tableaux ci-dessous.

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative Tadalafil (une dose unique de 20 mg de tadalafil : 1 comprimé à 20 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Apo-Tadalafil en comprimés (Apotex Inc.)	Cialis® en comprimés (Eli Lilly Canada Inc.) (Canada)†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _t (ng•h/mL)	14 294,166 14 846,011 (31)	14 026,162 14 579,690 (29)	101,9	93,2 à 111,4
ASC _{inf} (ng•h/mL)	17 940,118 19 033,134 (35)	17 990,909 19 237,005 (37)	99,7	90,3 à 110,1
C _{max} (ng/mL)	475,758 490,884 (27)	456,889 467,966 (24)	104,1	96,5 à 112,3
T _{max} [€] (h)	3,00 (1,67 à 6,00)	3,00 (0,75 à 12,00)		
T _{1/2} [§] (h)	30,45 (35)	32,33 (43)		
[€] Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement. [§] Moyenne arithmétique (CV en %) seulement. [†] Les comprimés Cialis® sont fabriqués par Eli Lilly Canada Inc., et ont été achetés au Canada.				

Tadalafil pour l'hypertension artérielle pulmonaire

Une étude randomisée, à double insu de 16 semaines contrôlée par placebo a été menée auprès de 405 patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HAP, définie comme une tension artérielle pulmonaire moyenne [TAPm] au repos \geq 25 mm Hg, une tension artérielle pulmonaire d'occlusion [TAPO] \leq 15 mm Hg et une résistance vasculaire pulmonaire [RVP] \geq 3 unités Wood mesurée par cathétérisme du cœur droit). Les patients étaient autorisés à suivre un traitement de fond par le bosentan (dose d'entretien allant jusqu'à 125 mg deux fois par jour) et un traitement anticoagulant prolongé. Par contre, les patients suivant un traitement comportant la prise de prostacycline ou d'un analogue de la

prostacycline, de L-arginine, d'un inhibiteur de la phosphodiesterase ou d'un autre médicament pour la maîtrise à long terme de l'HAP étaient exclus de l'étude.

Les sujets étaient répartis de façon aléatoire et en nombre égal dans l'un des cinq groupes de traitement (tadalafil à 2,5 mg, à 10 mg, à 20 mg, à 40 mg ou placebo). Ils étaient âgés d'au moins 12 ans et avaient reçu un diagnostic d'HAP idiopathique, liée soit à une maladie du collagène, à l'utilisation d'anorexigènes ou à une infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH), associée à une communication interauriculaire ou à une chirurgie réparatrice d'une anastomose systémo-pulmonaire congénitale (p. ex., communication interventriculaire, persistance du canal artériel) datant d'au moins une année. Les patients ayant des antécédents de cardiopathie gauche, d'insuffisance rénale grave ou d'hypertension pulmonaire liée à des troubles autres que ceux mentionnés dans les critères d'inclusion n'étaient pas admissibles à l'étude.

La moyenne d'âge de tous les sujets était de 54 ans (fourchette de 14 à 90 ans) et la majorité d'entre eux étaient de race blanche (80,5 %) et de sexe féminin (78,3 %). L'hypertension artérielle pulmonaire était principalement idiopathique (61,0 %) et liée à la maladie du collagène vasculaire (23,5 %). Plus de la moitié des sujets de l'étude (53,3 %) recevaient un traitement concomitant par le bosentan. La majorité des sujets présentaient une hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle III (65,2 %) ou II (32,1 %) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). La distance de marche moyenne initiale parcourue en 6 minutes, telle que mesurée par le test de marche de 6 minutes (TDM-6), était de 343,6 mètres. Il n'y avait pas de différence majeure entre les groupes de traitement. Au total, 341 des 405 sujets inscrits ont terminé l'étude. La raison la plus fréquente d'abandon était la survenue d'effets indésirables.

Le paramètre d'efficacité principal était la variation entre les valeurs de départ et les valeurs à 16 semaines du TDM-6 (voir les résultats à la figure 1). Dans le groupe recevant une dose de 40 mg de tadalafil, l'augmentation moyenne de la variation ajustée en fonction du placebo était de 33 mètres (IC à 95 % : 15 à 50 mètres; $p = 0,0004$). L'amélioration des valeurs du TDM-6 était manifeste après 8 semaines de traitement et elle était toujours présente aux semaines 12 et 16 ($p < 0,05$). La signification statistique des valeurs du TDM-6 a été démontrée à la semaine 12 lorsqu'on a demandé aux sujets de retarder la prise de leur médicament dans le but de mesurer le nadir des concentrations du médicament.

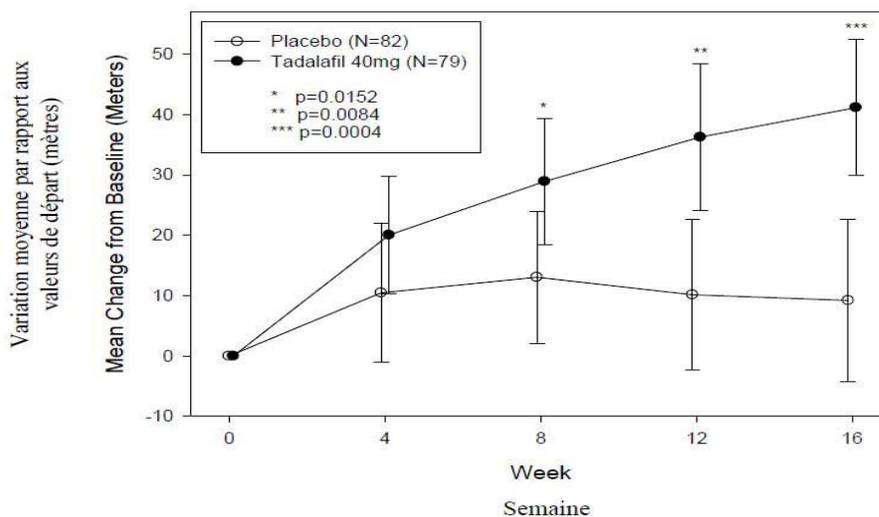


Figure 1 : Variation moyenne de la distance de marche parcourue en 6 minutes (mètres) par rapport aux valeurs de départ, à un intervalle de confiance de 95 %

La variation des valeurs du TDM-6 à 16 semaines ajustée en fonction du placebo a été évaluée dans des sous-populations prédéfinies (voir la figure 2). Chez les patients prenant seulement du tadalafil à 40 mg (c.- à-d. sans bosentan en concomitance), la variation des valeurs du TDM-6 ajustée en fonction du placebo était de 44 mètres ($p < 0,01$). Chez les patients prenant du tadalafil à 40 mg en concomitance avec du bosentan, la variation des valeurs du TDM-6 ajustée en fonction du placebo était de 23 mètres ($p > 0,05$).

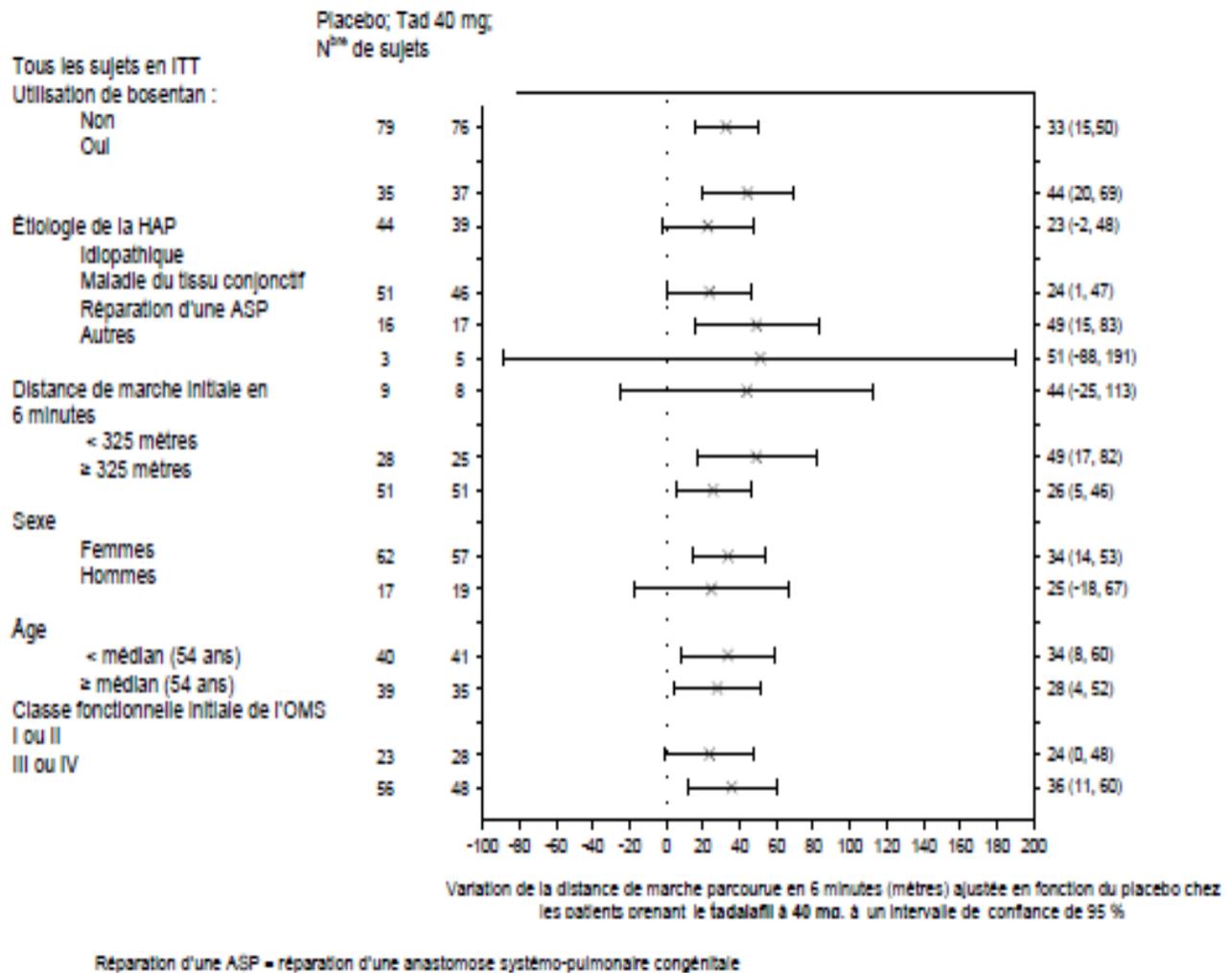


Figure 2 : Variation de la distance de marche parcourue en 6 minutes (mètres) ajustée en fonction du placebo chez les patients prenant le tadalafil à 40 mg, à un intervalle de confiance de 95 %

D'après le protocole, les paramètres d'efficacité secondaires étaient évalués dans l'ordre dans lequel ils apparaissent au tableau 2, sans autre test d'inférence après l'atteinte d'un résultat

statistiquement non significatif. Le test d'inférence n'allait pas au-delà de la classe fonctionnelle de l'OMS, puisque la comparaison n'était pas statistiquement significative. Dans le groupe traité par le tadalafil à 40 mg, la classe fonctionnelle de l'OMS s'est améliorée chez 23 % des sujets, alors qu'elle s'est aggravée chez 10 % d'entre eux. Dans le groupe placebo, 21 % des sujets ont enregistré une amélioration, et 16 % ont connu une aggravation de leur classe fonctionnelle de l'OMS. La probabilité de n'observer aucune aggravation clinique était de 94 % pour le tadalafil à 40 mg et de 84 % pour le placebo. Compte tenu du nombre de sujets, cela représente une réduction de 68 % du risque relatif pour l'incidence d'aggravation clinique (intervalle de confiance à 95 %, 6 % à 89 %). Les variations des scores de la dyspnée de Borg étaient minimales tant avec le placebo qu'avec le tadalafil à 40 mg.

Tableau 2 : Évaluation des paramètres d'efficacité secondaires chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire lors d'une étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo de 16 semaines		
	Tadalafil à 40 mg (n = 79)	Placebo (n = 82)
Changement de la classe fonctionnelle de l'OMS (%)		
Amélioration	18 (22,8)	17 (20,7)
Aucun changement	53 (67,1)	52 (63,4)
Aggravation	8 (10,1)	13 (15,9)
Aggravation clinique^a		
Probabilité d'une absence d'aggravation clinique après 16 semaines (IC à 95 %)	0,94 (0,85 à 0,98)	0,84 (0,74 à 0,90)
Nombre de patients (%) présentant une aggravation clinique	4 (5,1)	13 (15,9)
Variation du score de la dyspnée de Borg^b		
Moyenne (É.-T.)	-0,70 (1,75)	0,41 (1,89)

^a L'aggravation clinique était définie comme la mort, la transplantation pulmonaire, la septostomie auriculaire, l'hospitalisation motivée par une aggravation de l'HAP, l'instauration d'un nouveau traitement pour l'HAP et l'aggravation de la classe fonctionnelle de l'OMS.

^b Une variation positive du score de la dyspnée de Borg représente une aggravation de l'essoufflement perçue par le patient durant une marche de 6 minutes.

Par comparaison aux patients qui recevaient un placebo, les sujets traités par le tadalafil à 40 mg ont connu une amélioration statistiquement significative de leur qualité de vie dans 6 des 8 domaines du questionnaire SF-36 soit : fonctionnement physique, rôle sur le plan physique, douleurs corporelles, état de santé général, vitalité et fonctionnement social ($p < 0,01$). Aucune amélioration n'a été observée dans les domaines du SF-36 évaluant le rôle sur le plan affectif et la santé mentale. Par comparaison au placebo, des améliorations ont été constatées avec le tadalafil à 40 mg quant aux scores des indices EuroQoL (EQ-5D) américain et britannique ($p < 0,001$) comprenant les composantes mobilité, soins autonomes, activités habituelles, douleur/malaise et anxiété/dépression, ainsi que dans ceux de l'échelle visuelle analogique (EVA) ($p < 0,05$).

Traitement de longue durée de l'hypertension artérielle pulmonaire

Au total, 357 patients participant à une étude contrôlée par placebo ont pris part à l'étude de prolongation à long terme. De ce nombre, 266 patients ont été traités par le tadalafil pendant au moins 6 mois et 125 autres, pendant 1 an (exposition médiane de 279 jours; fourchette de 2 à 400 jours). Le taux de mortalité intérimaire dans l'étude de prolongation s'élevait à 4,6 par 100 années-patients. En outre, les valeurs obtenues au test de distance de marche de 6 minutes et la classe fonctionnelle de l'OMS ont semblé stables chez les patients traités par le

tadalafil pendant 1 an. Ces données doivent cependant être interprétées avec prudence en l'absence d'un groupe témoin.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Généralités

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

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 vasculaires des poumons, les muscles lisses viscéraux, les muscles lisses des corps caverneux, les muscles squelettiques, les plaquettes, les reins, les poumons, le cervelet et le pancréas. L'effet du tadalafil est plus sélectif pour la PDE5 que pour d'autres phosphodiésterases. Le tadalafil est > 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 > 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 > 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.

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. 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. 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.

Chez des chiens ayant reçu du tadalafil chaque jour pendant 6 à 12 mois à raison de 25 mg/kg/jour et plus, il y a eu des altérations de l'épithélium des tubes séminifères qui ont réduit la spermatogenèse chez certains animaux. Toutefois, au cours d'études contrôlées par placebo menées auprès d'hommes qui avaient pris du tadalafil à 10 ou 20 mg chaque jour pour une période allant jusqu'à 9 mois, le traitement n'a pas eu d'effets sur la concentration, la numération, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes. Des changements thymiques et hépatiques minimaux ont été observés chez les chiens aux doses plus élevées.

Le tadalafil n'a pas été carcinogène chez des rats et des souris qui l'avaient reçu pendant 24 mois. 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. Le tadalafil n'entraîne que de légères irritations oculaires et cutanées.

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. Au cours d'une étude sur le développement pré- et postnatal chez la rate, la dose sans effet observé a été de 30 mg/kg/jour. Chez des rates gravides, l'ASC de la fraction libre calculée pour cette dose était d'environ 18 fois l'ASC produite chez l'humain par une dose de 20 mg.

Il n'y a pas eu d'altération de la fécondité chez les rats et les rates.

Les résultats précliniques appuient l'administration quotidienne de tadalafil à des sujets atteints d'hypertension artérielle pulmonaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Curran M, Keating G. Tadalafil. *Drugs* 2003;63:2203-2212.
2. Emmick J, Stuewe S, Mitchell M. Overview of the cardiovascular effects of tadalafil. *Eur Heart J Suppl* 2002;4(suppl H):32-47.
3. Forgue S, Patterson B, Bedding A, *et al.* Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61(3):280-288.
4. Forgue S, Phillips D, Bedding A, *et al.* Effects of gender, age, diabetes mellitus and renal and hepatic impairment on tadalafil pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(1):24-35.
5. Galiè N, Brundage B, Ghofrani H, *et al.* Tadalafil therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2009;119:2894-2903.
6. 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.
7. Guillaume M, Lonsdale F, Darstein C, *et al.* Hemodynamic interaction between a daily dosed phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil, and the alpha-adrenergic blockers, doxazosin and tamsulosin, in middle-aged healthy male subjects. *J Clin Pharmacol* 2007;47(10):1303-1310.
8. 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.
9. Herschorn S, Mitchell M, Bedding A, Emmick J. Pharmacodynamic interactions between tadalafil and nitrates compared with sildenafil. *Can J Urol* 2002;9:1538.
10. 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.
11. Kloner R, Jackson G, Hutter A, *et al.* Cardiovascular safety update of tadalafil: Retrospective analysis of data from placebo-controlled and open-label clinical trials of tadalafil with as needed, three times-per-week, or Once a Day dosing. *Am J Cardiol* 2006;97:1778 –1784.
12. Kloner R, Mitchell M, Emmick J. Cardiovascular effects of tadalafil in patients on common antihypertensive therapies. *Amer J Cardiology* 2003;92:47-57.
13. 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.
14. Ring B, Patterson B, Mitchell M, *et al.* Effect of tadalafil on cytochrome P450 3A4-mediated clearance : studies in vitro and in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77(1):63-75.
15. Pepke-Zaba J, Beardsworth A, Chan M, *et al.* Tadalafil therapy and health-related quality of life in pulmonary arterial hypertension. *Curr Med Res Opinion* 2009;25(10):2479-2485.
16. Wrishko R, Dingemans J, Yu A, *et al.* Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol* 2008;48(5):610-618.
17. Monographie de produit – ADCIRCA® (comprimés de tadalafil). Eli Lilly Canada Inc., numéro de contrôle : 197483. Date de révision : 22 novembre 2016.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr APO-TADALAFIL PAH
(comprimés de tadalafil) Norme Apotex
20 mg

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

APO-TADALAFIL PAH est un médicament d'ordonnance destiné au **traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HAP)**, c'est-à-dire une pression sanguine élevée dans les artères de vos poumons.

Effets de ce médicament :

APO-TADALAFIL PAH fait partie d'un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5. APO-TADALAFIL PAH facilite le relâchement des vaisseaux sanguins des poumons, ce qui permet au sang d'y entrer plus facilement et ainsi d'abaisser la tension artérielle dans vos poumons.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas APO-TADALAFIL PAH si vous prenez des médicaments contenant une forme quelconque de dérivé nitré (par voie orale, sublinguale [sous la langue], transdermique [timbre appliqué sur la peau] ou en inhalation). Les patients qui prennent APO-TADALAFIL PAH 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 les maladies cardiaques), comme la nitroglycérine, le mononitrate d'isosorbide ou le dinitrate d'isosorbide, contiennent des dérivés nitrés. Si l'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 APO-TADALAFIL PAH 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 (AVC).

- Ne prenez pas APO-TADALAFIL PAH si vous avez déjà eu une réaction allergique au tadalafil ou à tout autre médicament qui contient du tadalafil comme APO- TADALAFIL ou à un des ingrédients des comprimés APO-TADALAFIL PAH.

- Ne prenez pas APO-TADALAFIL PAH si vous avez déjà présenté une neuropathie optique antérieure ischémique non artéritique (NOAINA), une affection qui entraîne une baisse ou une perte soudaine de la vision dans un œil ou dans les deux yeux.
- Ne prenez pas APO-TADALAFIL PAH si vous prenez des stimulateurs de la guanylate cyclase, comme le riociguat.

Ingrédient médicamenteux :

Tadalafil

Ingrédients non médicamenteux :

cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, laurilsulfate de sodium, monohydrate de lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, poloxamer, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium.

Formes posologiques :

APO-TADALAFIL PAH à 20 mg est offert sous forme de comprimés pelliculés orange, biconvexes et en forme d'amande, portant l'inscription « APO » sur un côté et « T20 » sur l'autre. Chaque comprimé APO-TADALAFIL PAH contient 20 mg de tadalafil.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant de prendre APO-TADALAFIL PAH, parlez à votre médecin si vous présentez ou avez déjà présenté l'un des états suivants :

- Maladie appelée maladie veino-occlusive pulmonaire (MVO).
- Perte d'une grande quantité de fluides corporels (déshydratation). Cela peut se produire si vous avez de la fièvre, des vomissements ou de la diarrhée. La déshydratation peut aussi survenir lorsque vous transpirez beaucoup ou ne buvez pas suffisamment de liquides.
- Maladie cardiaque ou crise cardiaque. Les patients qui ressentent des douleurs thoraciques ou un essoufflement après avoir pris APO-TADALAFIL PAH ne devraient pas utiliser des dérivés nitrés et doivent consulter un médecin sans tarder.
- Accident vasculaire cérébral.
- Hypotension (tension artérielle basse) ou hypertension non maîtrisée.
- Trouble hépatique (du foie) ou rénal (des reins).
- Anémie drépanocytaire (anomalie des globules rouges), myélome multiple (cancer de la moelle osseuse), ou leucémie (cancer des globules sanguins).
- Déformation du pénis.
- Perte de vision grave, notamment 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

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

signalé après la prise de tadalafil ou d'autres inhibiteurs de la PDE5. La perte de vision peut être partielle ou complète, survenir dans un œil ou rarement dans les deux yeux. Bien que dans certains cas la vision 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 APO-TADALAFIL PAH communiquez avec votre médecin.

- Rétinite pigmentaire, une maladie des yeux rare d'origine héréditaire.
- Grossesse en cours ou planifiée. On ignore si APO-TADALAFIL PAH peut être nocif pour un enfant à naître.
- Allaitement. On ignore si APO-TADALAFIL PAH est excrété dans le lait maternel ou s'il peut être nocif pour un nourrisson.

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

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 le tadalafil, 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. Communiquez avec votre médecin si vous présentez ces symptômes.

Emploi chez les enfants :

APO-TADALAFIL PAH n'est pas destiné aux enfants de moins de 18 ans.

Intolérance au lactose, un des ingrédients d'APO-TADALAFIL PAH :

Le lactose que contient APO-TADALAFIL PAH est peu susceptible d'avoir des effets, car sa concentration est faible (environ 158 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 APO-TADALAFIL PAH comprennent :

- les dérivés nitrés (voir la section précédente)
- la rifampicine (un antibiotique administré contre la tuberculose)
- le kétoconazole ou l'itraconazole (administrés contre les infections fongiques)
- l'érythromycine (un antibiotique)
- les inhibiteurs de la protéase tels que le ritonavir et

- le saquinavir (administrés contre l'infection au VIH)
- le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine

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 d'APO-TADALAFIL PAH peut accentuer la baisse de la tension artérielle produite par ces médicaments.

- Le jus de pamplemousse peut modifier les concentrations sanguines de tadalafil.

Vous ne devez pas prendre APO-TADALAFIL PAH en association avec d'autres médicaments contenant du tadalafil ni avec aucun autre traitement contre la dysfonction érectile (impuissance).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

Comment prendre APO-TADALAFIL PAH :

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

Les comprimés APO-TADALAFIL PAH doivent être pris par la bouche. Prenez chaque jour 2 comprimés APO-TADALAFIL PAH à la fois (pour obtenir une dose de 40 mg) à la même heure tous les jours. N'ÉTALEZ PAS la dose au fil de la journée.

Vous pouvez prendre APO-TADALAFIL PAH avec ou sans nourriture.

La consommation d'alcool peut abaisser temporairement la tension artérielle.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris trop de APO-TADALAFIL PAH, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dans de rares cas, il est possible qu'APO-TADALAFIL PAH cause une érection prolongée qui peut être douloureuse.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la aussitôt que vous vous en apercevez. S'il est bientôt temps de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée et prenez seulement la dose suivante à l'heure habituelle.

EFFETS SECONDAIRES ET DIRECTIVES

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

Les effets secondaires les plus courants sont les maux de tête, les douleurs musculaires, les rougeurs du visage, les nausées, les douleurs dans les bras ou les jambes, le mal de dos, les dérangements ou les brûlures d'estomac et la congestion nasale. Si vous présentez ces effets secondaires et qu'ils sont inconfortables, 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 qu'APO-TADALAFIL PAH cause une érection prolongée qui peut être douloureuse.

Si vous avez une érection qui dure plus de 4 heures, contactez immédiatement un médecin. 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 tadalafil. 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 constatez une baisse ou une perte de la vision dans un œil ou dans les deux yeux, téléphonez immédiatement à votre médecin.

En cas de douleur thoracique ou d'essoufflement, NE prenez PAS de dérivé nitré, mais consultez un médecin immédiatement.

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

<i>Fréquent</i>			
Maux de tête	√		
Douleurs musculaires	√		
Rougeurs du visage	√		
Mal de dos	√		
Indigestion	√		
Congestion nasale	√		
<i>Peu fréquent</i>			
Enflure des	√		
Douleurs oculaires	√		
Réactions	√		
Erection prolongée		√	
Douleurs thoracique		√	
Perte de vision		√	
Perte d'audition		√	
Perte de mémoire temporaire (amnésie)		√	

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Conservez les comprimés à une température ambiante contrôlée, entre 15 °C et 30 °C.

Laissez les comprimés dans leur emballage d'origine.

Ne prenez pas les comprimés après la date de péremption.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

RÉACTIONS INDÉSIRABLES GRAVES, FRÉQUENCE ET COMMENT RÉAGIR

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre		Cessez le médicament et consultez d'urgence un médecin
	Cas graves	Tous les cas	

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**Pour en savoir davantage au sujet de APO-TADALAFIL PAH :**

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ainsi que le site Web du fabricant : <http://www.apotex.com/ca/fr/products>. Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au fabricant au 1-800-667-4708.

Cette notice a été préparée par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 18 juillet 2018