

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tadalafil EG 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tadalafil EG 20 mg: chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de tadalafil.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé de 20 mg contient 232,6 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté) et 2,2 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé jaune, rond, biconvexe, avec une barre de cassure en croix sur les deux faces, blancs au niveau de la section transversale, ayant un diamètre de $10,1 \pm 0,2$ mm.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte.

Une stimulation sexuelle est requise pour que le tadalafil soit efficace.

L'utilisation de Tadalafil EG n'est pas indiquée chez la femme.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Homme adulte

En général, la dose recommandée est de 10 mg, à prendre avant toute activité sexuelle prévue, avec ou sans nourriture.

Chez les patients n'obtenant pas un effet suffisant avec la dose de 10 mg de tadalafil, une dose de 20 mg peut être essayée.

Elle peut être prise au moins 30 minutes avant l'activité sexuelle.

La fréquence d'administration maximale est d'une prise par jour.

Les doses de 10 mg et 20 mg sont indiquées en prévision d'un rapport sexuel mais elles ne sont pas recommandées pour une utilisation quotidienne prolongée.

Chez les patients qui prévoient un usage fréquent de tadalafil (au moins deux fois par semaine), la prise d'un comprimé par jour aux doses les plus faibles de tadalafil peut être considérée comme adéquate, la décision dépendant du choix du patient et de l'avis du médecin.

Chez ces patients, la posologie recommandée est de 5 mg une fois par jour, plus au moins à la même heure de la journée. La dose peut être réduite à 2,5 mg une fois par jour, en fonction de la tolérance individuelle.

La pertinence de la poursuite de la prise quotidienne doit être réévaluée périodiquement.

Populations particulières

Hommes âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les hommes âgés.

Hommes atteints d'insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, la dose maximale recommandée est de 10 mg. La prise quotidienne unique de tadalafil n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Hommes atteints d'insuffisance hépatique

La dose recommandée de tadalafil est de 10 mg, à prendre avant une activité sexuelle planifiée, pendant ou en dehors des repas. Les données cliniques de sécurité sont limitées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh); dès lors, en cas de prescription du tadalafil, le médecin prescripteur devra procéder à une évaluation individuelle minutieuse du rapport bénéfice/risque. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, aucune donnée n'est disponible concernant l'administration de doses de tadalafil supérieures à 10 mg. La prise quotidienne unique n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique; dès lors, en cas de prescription du tadalafil, le médecin prescripteur devra procéder à une évaluation individuelle minutieuse du rapport bénéfice/risque (rubriques 4.4 et 5.2).

Hommes atteints de diabète

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients diabétiques.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de tadalafil dans la population pédiatrique dans l'indication du traitement de la dysfonction érectile.

Mode d'administration

Par voie orale.

Les comprimés de 20 mg ne peuvent pas être utilisés pour toutes les recommandations posologiques; le tadalafil est également disponible en comprimés de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Lors des essais cliniques, il a été montré que le tadalafil potentialise l'effet hypotenseur des dérivés nitrés. Cela résulterait des effets conjugués des dérivés nitrés et du tadalafil sur la voie monoxyde d'azote/GMPc. L'administration de tadalafil à des patients qui reçoivent des dérivés nitrés, sous n'importe quelle forme, est dès lors contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

Le tadalafil ne doit pas être utilisé chez les hommes atteints d'une affection cardiaque chez qui l'activité sexuelle est déconseillée.

Les médecins doivent évaluer le risque cardiaque potentiel de l'activité sexuelle chez les patients présentant une affection cardiovasculaire préexistante.

Les groupes de patients souffrant des affections cardiovasculaires suivantes n'ont pas été inclus dans

les essais cliniques; dès lors, l'utilisation du tadalafil est contre-indiquée dans ces groupes, à savoir:

- les patients ayant présenté un infarctus du myocarde au cours des 90 derniers jours;
- les patients souffrant d'angor instable ou présentant un angor pendant les rapports sexuels;
- les patients ayant présenté une insuffisance cardiaque de classe 2 ou supérieure selon la classification NYHA (New York Heart Association) au cours des 6 derniers mois;
- les patients présentant des arythmies non contrôlées, une hypotension artérielle (< 90/50 mmHg) ou une hypertension artérielle non contrôlée;
- les patients ayant eu un accident vasculaire cérébral au cours des 6 derniers mois.

Le tadalafil est contre-indiqué chez les patients ayant une perte de la vision d'un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), que cet événement ait été associé ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la PDE5 (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la PDE5 tels que le tadalafil, et de stimulateurs de la guanylate cyclase, tels que le riociguat, est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension symptomatique (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant le traitement par tadalafil

Le recueil des antécédents médicaux et un examen clinique doivent être réalisés afin de diagnostiquer la dysfonction érectile et d'en déterminer les causes sous-jacentes potentielles avant d'envisager un traitement pharmacologique.

Avant d'instaurer tout traitement de la dysfonction érectile, les médecins doivent prendre en compte l'état cardiovasculaire de leurs patients, car l'activité sexuelle s'accompagne d'un certain risque cardiaque. Le tadalafil est doté de propriétés vasodilatatrices, à l'origine de baisses légères et transitoires de la tension artérielle (voir rubrique 5.1) et, à ce titre, il potentialise l'effet hypotenseur des dérivés nitrés (voir rubrique 4.3).

L'évaluation de la dysfonction érectile doit comporter la recherche d'éventuelles causes sous-jacentes et l'identification d'un traitement adéquat après une évaluation médicale appropriée. On ignore si le tadalafil est efficace chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale pelvienne ou une prostatectomie radicale sans préservation des bandelettes nerveuses.

Atteintes cardiovasculaires

Des événements cardiovasculaires graves, tels qu'un infarctus du myocarde, une mort subite d'origine cardiaque, un angor instable, des arythmies ventriculaires, un AVC et des accidents ischémiques transitoires, une douleur thoracique, des palpitations et une tachycardie, ont été rapportés après la mise sur le marché et/ou lors des essais cliniques. La plupart des patients chez qui ces événements ont été observés présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants. Cependant, il n'est pas possible de déterminer avec certitude si ces événements sont directement liés à ces facteurs de risque, au tadalafil, à l'activité sexuelle, à une association de ces facteurs ou à d'autres facteurs encore.

Chez certains patients sous alpha1-bloquants, l'administration concomitante du tadalafil peut conduire à une hypotension symptomatique (voir rubrique 4.5). L'administration simultanée de tadalafil et de doxazosine n'est donc pas recommandée.

Effets sur la vision

Des anomalies visuelles, incluant la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC) et des cas de NOIAN (neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique) ont été rapportés à la suite de la prise de tadalafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5. Dans la plupart des cas, la CRSC s'est résolue spontanément après l'arrêt du tadalafil. Concernant la NOIAN, les analyses des données observationnelles suggèrent une augmentation du risque de NOIAN aiguë après administration de tadalafil ou d'autres inhibiteurs de la PDE5 chez les hommes présentant une dysfonction érectile. Ce risque peut concerner tous les patients exposés au tadalafil. Par conséquent, les patients doivent être avertis que, en cas d'anomalie visuelle soudaine, de diminution de l'acuité visuelle et/ou de distorsion visuelle, ils doivent arrêter la

prise de tadalafil et consulter immédiatement un médecin (voir rubrique 4.3).

Diminution ou perte soudaine de l'audition

Des cas de perte soudaine de l'audition ont été rapportés suivant l'utilisation de tadalafil. Bien que d'autres facteurs de risque aient été présents dans certains cas (tels que l'âge, un diabète, une hypertension ou des antécédents de perte auditive), les patients doivent être avertis qu'ils doivent arrêter la prise de tadalafil et consulter rapidement un médecin en cas de diminution ou de perte soudaine de l'audition.

Insuffisance hépatique

Les données cliniques concernant la sécurité de l'administration d'une dose unique de tadalafil chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Classe C de Child-Pugh) sont limitées. Si le tadalafil est prescrit, le médecin prescripteur devra procéder à une évaluation individuelle minutieuse du rapport bénéfice/risque.

Priapisme et malformation anatomique du pénis

Les patients ayant des érections d'une durée de 4 heures ou plus doivent recevoir pour instruction de solliciter une assistance médicale immédiate. S'il n'est pas traité immédiatement, le priapisme peut induire des lésions du tissu pénien et une impuissance permanente.

Le tadalafil doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une malformation anatomique du pénis (comme une angulation, une sclérose des corps caverneux ou la maladie de La Peyronie) ou chez les patients présentant des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme (comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie).

Utilisation avec des inhibiteurs du CYP3A4

Le tadalafil doit être prescrit avec prudence chez les patients utilisant des inhibiteurs puissants sélectifs du CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, kétoconazole, itraconazole et érythromycine), car une augmentation de l'exposition (ASC) au tadalafil a été observée en cas d'association avec ces médicaments (voir rubrique 4.5).

Tadalafil et autres traitements de la dysfonction érectile

L'efficacité et la sécurité des associations de tadalafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5 ou d'autres traitements de la dysfonction érectile n'ont pas été étudiées. Les patients devront être informés de ne pas recourir à de telles associations.

Excipients

Lactose: Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium: Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interactions ont été conduites avec la dose de 10 mg et/ou 20 mg de tadalafil, comme indiqué ci-après. Dans les études d'interaction où seule la dose de 10 mg a été utilisée, il est impossible d'exclure entièrement la possibilité d'interactions cliniquement pertinentes à des doses plus élevées.

Effets d'autres substances sur le tadalafil

Inhibiteurs du cytochrome P450

Le tadalafil est principalement métabolisé par le CYP3A4. En présence d'un inhibiteur sélectif du CYP3A4, à savoir le kétoconazole (200 mg par jour), l'exposition (ASC) au tadalafil (10 mg) est multipliée par deux et la C_{max} augmente de 15 % par rapport aux valeurs d'ASC et de C_{max} observées sous tadalafil seul. Administré à raison de 400 mg par jour, le kétoconazole multiplie par 4 l'exposition (ASC) au tadalafil (20 mg) et augmente la C_{max} de 22 %. Administré à raison de 200 mg deux fois par

jour, le ritonavir, un inhibiteur des protéases inhibant le CYP3A4, le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP2D6, multiplie par deux l'exposition (ASC) au tadalafil (20 mg), sans modification de la C_{max} . Bien que les interactions spécifiques n'aient pas été étudiées, l'administration concomitante d'autres inhibiteurs des protéases, comme le saquinavir, et d'autres inhibiteurs du CYP3A4, comme l'érythromycine, la clarithromycine, l'itraconazole et le jus de pamplemousse, se fera avec prudence car ces substances sont censées augmenter les concentrations plasmatiques de tadalafil (voir rubrique 4.4). L'incidence des effets indésirables mentionnés à la rubrique 4.8 pourrait dès lors être augmentée.

Transporteurs

Le rôle des transporteurs (comme la glycoprotéine P) dans la phase de distribution du tadalafil n'est pas connu. Il existe donc un risque potentiel d'interactions médicamenteuses dues à l'inhibition des transporteurs.

Inducteurs du cytochrome P450

La rifampicine, un inducteur du CYP3A4, diminue de 88 % l'ASC du tadalafil par rapport aux valeurs d'ASC déterminées pour le tadalafil seul (10 mg). Cette diminution de l'exposition peut réduire l'efficacité du tadalafil; l'ampleur de cette réduction n'est toutefois pas connue. L'administration d'autres inducteurs du CYP3A4, tels que le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine, peut également induire une diminution des concentrations plasmatiques de tadalafil.

Effets du tadalafil sur d'autres médicaments

Dérivés nitrés

Les études cliniques ont montré que le tadalafil (5, 10 et 20 mg) majorait les effets hypotenseurs des dérivés nitrés. L'administration de tadalafil à des patients qui reçoivent des dérivés nitrés, sous n'importe quelle forme, est dès lors contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Selon les résultats d'une étude clinique réalisée chez 150 patients ayant reçu des doses quotidiennes de 20 mg de tadalafil pendant 7 jours ainsi que 0,4 mg de nitroglycérine par voie sublinguale à différents moments, l'interaction mentionnée plus haut a persisté plus de 24 heures et n'était plus détectable 48 heures après l'administration de la dernière dose de tadalafil. Ainsi, chez un patient prenant du tadalafil, quelle que soit la dose (2,5 mg- 20 mg) et chez qui l'administration d'un dérivé nitré est jugée nécessaire pour le pronostic vital, un délai minimal de 48 heures doit être respecté, après la prise de la dernière dose de tadalafil, avant d'administrer un dérivé nitré. Dans une telle situation, les dérivés nitrés ne doivent être administrés que sous contrôle médical strict comprenant une surveillance hémodynamique appropriée.

Antihypertenseurs (y compris antagonistes du calcium)

L'administration concomitante de doxazosine (4 et 8 mg par jour) et de tadalafil (dose quotidienne de 5 mg et dose unique de 20 mg) augmente de manière significative l'effet hypotenseur de cet alpha-bloquant.

Cet effet persiste pendant au moins douze heures et peut entraîner l'apparition de symptômes, dont une syncope. Cette association est dès lors déconseillée (voir rubrique 4.4).

Dans des études d'interactions réalisées chez un nombre limité de volontaires en bonne santé, ces effets n'ont pas été rapportés avec l'alfuzosine et la tamsuline. Cependant, chez des patients traités par des alpha-bloquants, et notamment chez les personnes âgées, l'utilisation du tadalafil se fera avec prudence. Les traitements doivent être instaurés à la dose minimale et la dose sera ajustée progressivement.

Des études de pharmacologie clinique ont évalué le potentiel du tadalafil à augmenter les effets hypotenseurs de médicaments antihypertenseurs. Les principales classes d'antihypertenseurs ont été étudiées, incluant les antagonistes du calcium (amlodipine), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) (énalapril), les bêta-bloquants (métoprolol), les diurétiques thiazidiques (bendrofluméthiazide) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (de types et posologies variés, utilisés seuls ou en association avec des diurétiques thiazidiques, des antagonistes du calcium, des bêta-bloquants et/ou des alpha-bloquants). Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée après la prise de tadalafil (à raison de 10 mg, sauf au cours d'études réalisées avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et avec l'amlodipine, qui ont utilisé une dose de 20 mg) en association avec un médicament appartenant à l'une de ces classes. Dans une autre étude de pharmacologie clinique, le tadalafil (20 mg) a été étudié en association avec jusqu'à 4 classes

d'antihypertenseurs. Chez les sujets prenant plusieurs antihypertenseurs, les modifications de la tension artérielle ambulatoire paraissent corrélées au degré de contrôle tensionnel. A cet égard, chez les patients de cette étude dont la tension artérielle était bien contrôlée, la baisse de la tension artérielle était minime et similaire à celle observée chez les sujets en bonne santé. Chez les sujets dont la tension artérielle n'était pas contrôlée, la baisse observée était plus importante mais elle n'était pas associée à des symptômes d'hypotension chez la majorité d'entre eux. Chez les patients traités simultanément par des médicaments antihypertenseurs, le tadalafil à raison de 20 mg peut induire une baisse de la tension artérielle (à l'exception des alpha-bloquants, voir ci-dessus), généralement mineure et vraisemblablement sans conséquence clinique. L'analyse des données issues des essais cliniques de phase III n'a révélé aucune différence en termes d'événements indésirables entre les patients sous tadalafil qui prenaient un traitement antihypertenseur et ceux qui n'en prenaient pas. Cependant, on donnera aux patients des recommandations cliniques appropriées concernant le risque d'une baisse de la tension artérielle en cas de traitement concomitant par des médicaments antihypertenseurs.

Riociguat

Les études précliniques ont mis en évidence une majoration de l'effet hypotenseur systémique lorsque des inhibiteurs des PDE5 étaient associés avec le riociguat. Dans les études cliniques, il a été démontré que le riociguat renforce les effets hypotenseurs des inhibiteurs de la PDE5. Aucune preuve d'un effet clinique bénéfique de cette association n'a été recueillie dans la population étudiée. L'utilisation concomitante du riociguat avec des inhibiteurs de la PDE5, tels que le tadalafil, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs de la 5-alpha réductase

Dans un essai clinique comparant l'association de 5 mg de tadalafil + 5 mg de finastéride avec l'association composée d'un placebo + 5 mg de finastéride pour soulager les symptômes de l'HBP, aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié. Toutefois, compte tenu de l'absence d'étude formelle d'interaction médicamenteuse évaluant les effets du tadalafil et des inhibiteurs de la 5-alpha réductase (5-ARI), l'administration concomitante de tadalafil et de 5-ARI doit se faire avec prudence.

Substrats du CYP1A2 (p. ex. la théophylline)

Dans une étude de pharmacologie clinique, l'administration concomitante de tadalafil 10 mg et de théophylline (un inhibiteur non sélectif de la phosphodiesterase) n'a donné lieu à aucune interaction pharmacocinétique. Le seul effet pharmacodynamique rapporté a été une légère augmentation (3,5 battements/min) de la fréquence cardiaque. Bien que cet effet ait été considéré comme mineur et sans signification clinique dans cette étude, il devra être pris en compte en cas d'administration concomitante de ces médicaments.

Ethinylestradiol et terbutaline

Le tadalafil s'est avéré augmenter la biodisponibilité orale de l'éthinylestradiol; une augmentation similaire peut être attendue en cas d'administration orale de terbutaline, mais les effets cliniques de cette augmentation ne sont pas connus avec certitude.

Alcool

Les concentrations d'alcool (concentration sanguine maximale moyenne de 0,08 %) n'ont pas été modifiées par l'administration concomitante de tadalafil (10 ou 20 mg). Par ailleurs, aucune modification des concentrations de tadalafil n'a été observée 3 heures après l'administration concomitante d'alcool. L'alcool a été administré de manière à maximiser son taux d'absorption (jeûne pendant une nuit et absence d'alimentation jusqu'à 2 heures après la prise d'alcool).

Le tadalafil (20 mg) n'a pas augmenté la baisse tensionnelle moyenne induite par l'alcool (à la dose de 0,7 g/kg soit environ 180 ml d'alcool à 40 % [vodka] chez un homme de 80 kg). Toutefois, chez certains sujets, une hypotension et des vertiges orthostatiques ont été observés. Lorsque le tadalafil était administré avec des doses d'alcool plus faibles (0,6 g/kg), aucune hypotension n'était observée, et les sensations vertigineuses se sont produites à une fréquence similaire à celle observée lors de la prise d'alcool seul. Le tadalafil (10 mg) n'augmentait pas l'effet de l'alcool sur la fonction cognitive.

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450

Le tadalafil ne devrait pas entraîner d'inhibition ou d'induction cliniquement significative de la clairance des médicaments métabolisés par les isoformes du CYP450. Des études ont confirmé que le tadalafil ne produit aucune inhibition ni induction des isoformes du CYP450, dont les CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 et CYP2C19.

Substrats du CYP2C9 (p. ex. la warfarine-R)

Le tadalafil (10 mg et 20 mg) n'exerce pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition (ASC) à la warfarine-S ou à la warfarine-R (substrat du CYP2C9) et n'exerce aucun effet sur les modifications du temps de prothrombine (temps de Quick) induites par la warfarine.

Aspirine

Le tadalafil (10 mg et 20 mg) ne potentialise pas l'augmentation du temps de saignement induite par l'acide acétylsalicylique.

Médicaments antidiabétiques

Aucune étude d'interactions spécifique n'a été menée avec des antidiabétiques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

L'utilisation du tadalafil n'est pas indiquée chez la femme.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du tadalafil chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la mise bas ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du tadalafil pendant la grossesse.

Allaitement

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du tadalafil dans le lait. Un risque pour l'enfant allaité ne peut donc être exclu. Le tadalafil ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Certains effets observés chez des chiens pourraient indiquer une altération de la fertilité. Par ailleurs, deux études cliniques suggèrent qu'un tel effet est peu probable chez l'homme, malgré une diminution de la concentration du sperme observée chez certains hommes (voir rubriques 5.1 et 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le tadalafil n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Bien que la fréquence des sensations vertigineuses rapportées dans le bras placebo et le bras tadalafil des études cliniques ait été similaire, les patients doivent savoir comment ils réagissent au tadalafil avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients prenant du tadalafil pour le traitement de la dysfonction érectile ou de l'hypertrophie bénigne de la prostate étaient les céphalées, la dyspepsie, les dorsalgies et les myalgies; les incidences de ces effets augmentent avec l'augmentation de la dose de tadalafil. Les effets indésirables rapportés étaient transitoires et généralement d'intensité légère ou modérée. La majorité des céphalées rapportées avec le tadalafil en prise quotidienne unique surviennent dans les 10 à 30 premiers jours suivant le début du traitement.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau ci-dessous énumère les effets indésirables observés dans le cadre de notifications spontanées et d'essais cliniques contrôlés par placebo (incluant un total de 8 022 patients sous tadalafil et de

4 422 patients sous placebo) pour le traitement de la dysfonction érectile (traitement à la demande et en prise quotidienne unique) et pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate (en prise quotidienne unique).

Convention en matière de fréquence: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<i>Affections du système immunitaire</i>				
		Réactions d'hypersensibilité.	Œdème de Quincke ² .	
<i>Affections du système nerveux</i>				
	Céphalées.	Sensation vertigineuse.	Accident vasculaire cérébral ¹ (y compris événements hémorragiques), syncope, accidents ischémiques transitoires ¹ , migraine ² , convulsions ² , amnésie transitoire.	
<i>Affections oculaires</i>				
		Vision floue, sensations décrites comme des douleurs oculaires.	Anomalie du champ visuel, œdème des paupières, hyperhémie conjonctivale, neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN) ² , occlusion vasculaire rétinienne ² .	Choriorétinopathie séreuse centrale
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>				
		Acouphènes.	Perte auditive soudaine.	
<i>Affections cardiaques¹</i>				
		Tachycardie, palpitations.	Infarctus du myocarde, angor instable ² , arythmie ventriculaire ² .	
<i>Affections vasculaires</i>				
	Bouffée congestive.	Hypotension ³ ,		

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
		hypertension,		
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>				
	Congestion nasale.	Dyspnée, épistaxis.		
<i>Affections gastro-intestinales</i>				
	Dyspepsie.	Douleur abdominale, vomissements, nausées, reflux gastro-œsophagien.		
<i>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</i>				
		Rash.	Urticaire, syndrome de Stevens-Johnson ² , dermatite exfoliative ² , hyperhidrose (transpiration excessive).	
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>				
	Dorsalgie, myalgie, douleur dans les extrémités.			
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>				
		Hématurie.		
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>				
		Erections prolongées.	Priapisme, Hémorragie pénienne, Hémospemie.	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>				
		Douleur thoracique ¹ , œdème périphérique, fatigue.	Œdème facial ² , mort subite d'origine cardiaque ^{1,2} .	

¹ La plupart des patients présentaient des facteurs de risque cardiovasculaires préexistants (voir rubrique 4.4).

² Effets indésirables rapportés au cours de la surveillance post-commercialisation, mais non observés dans les essais cliniques contrôlés par placebo.

³ Plus fréquemment rapportée chez les patients sous tadalafil qui prennent déjà des antihypertenseurs.

Description d'effets indésirables spécifiques

Une légère augmentation de l'incidence des anomalies de l'ECG, principalement une bradycardie sinusale, a été rapportée chez les patients traités par tadalafil en prise quotidienne unique, par rapport au placebo. La plupart de ces anomalies de l'ECG n'ont pas été associées à des effets indésirables.

Autres populations particulières

On ne dispose que de données limitées issues d'essais cliniques menés chez des patients de plus de 65 ans traités par tadalafil soit pour une dysfonction érectile, soit une hypertrophie bénigne de la prostate. Dans les essais cliniques réalisés chez des patients traités par du tadalafil à la demande pour une dysfonction érectile, des diarrhées ont été signalées plus fréquemment chez les patients de plus de 65 ans. Dans les essais cliniques réalisés chez des patients traités par 5 mg de tadalafil (une fois par jour) pour une hypertrophie bénigne de la prostate, des sensations vertigineuses et des diarrhées ont été signalés plus fréquemment chez les patients de plus de 75 ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be – Division Vigilance :
site internet: www.notifieruneffetindesirable.be ou adresse mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Des doses uniques allant jusqu'à 500 mg ont été administrées à des sujets sains et des doses quotidiennes multiples allant jusqu'à 100 mg par jour ont été administrées à des patients. Les événements indésirables observés ont été similaires à ceux observés avec des doses plus faibles.

En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être mises en œuvre selon les besoins. L'élimination du tadalafil par hémodialyse est négligeable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Urologiques, médicaments utilisés dans la dysfonction érectile, Code ATC: G04BE08.

Mécanisme d'action

Le tadalafil est un inhibiteur sélectif et réversible de la phosphodiesterase de type 5, (PDE5) spécifique de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Lorsque la stimulation sexuelle entraîne la libération locale de monoxyde d'azote, l'inhibition de la PDE5 par le tadalafil induit une augmentation des taux de GMPc dans le corps caverneux. Il en résulte un relâchement des muscles lisses et un apport sanguin dans les tissus péniens, ce qui produit une érection. Le tadalafil n'exerce aucun effet en l'absence de stimulation sexuelle.

Effets pharmacodynamiques

Des études *in vitro* ont montré que le tadalafil est un inhibiteur sélectif de la PDE5. La PDE5 est une enzyme présente dans les muscles lisses des corps caverneux, dans les muscles lisses vasculaires et viscéraux ainsi que dans les muscles squelettiques, les plaquettes, les reins, les poumons et le cervelet. Le tadalafil exerce un effet plus puissant sur la PDE5 que sur les autres phosphodiesterases. L'effet du

tadalafil est > 10 000 fois plus puissant sur la PDE5 que sur la PDE1, la PDE2 et la PDE4, des enzymes présentes dans le cœur, le cerveau, les vaisseaux sanguins, le foie et d'autres organes. L'effet du tadalafil est > 10 000 fois plus puissant sur la PDE5 que sur la PDE3, une enzyme présente dans le cœur et les vaisseaux sanguins.

Cette sélectivité pour la PDE5 par rapport à la PDE3 est importante, car la PDE3 est une enzyme qui intervient dans la contractilité cardiaque. Par ailleurs, l'effet du tadalafil est environ 700 fois plus puissant sur la PDE5 que sur la PDE6, une enzyme présente dans la rétine et responsable de la phototransduction. L'effet du tadalafil est également > 10 000 fois plus puissant sur la PDE5 que sur les enzymes PDE7 à PDE10.

Efficacité et sécurité cliniques

Trois études cliniques ont été menées auprès de 1 054 patients en ambulatoire afin de déterminer la période de réponse au tadalafil. Le tadalafil a amélioré de façon statistiquement significative la fonction érectile et la possibilité d'avoir un rapport sexuel réussi jusqu'à 36 heures après sa prise, ainsi que la possibilité pour les patients d'obtenir et de maintenir des érections suffisantes pour permettre des rapports sexuels réussis dès la 16^e minute après la prise, par rapport au placebo.

Administré à des sujets sains, le tadalafil n'a pas induit de différence significative, par rapport au placebo, en termes de pression artérielle systolique et diastolique en positions allongée (baisse maximale moyenne de 1,6/0,8 mm Hg, respectivement), de pression artérielle systolique et diastolique en position debout (baisse maximale moyenne de 0,2/4,6 mm Hg, respectivement), et n'a pas modifié significativement la fréquence cardiaque.

Dans une étude évaluant les effets du tadalafil sur la vision, aucune altération de la distinction entre les couleurs (bleu/vert) n'a été détectée par le test des 100 couleurs de Farnsworth-Munsell. Ce résultat est compatible avec la faible affinité du tadalafil pour la PDE6 par rapport à la PDE5. Dans toutes les études cliniques, les cas rapportés de modification de la vision des couleurs étaient rares (< 0,1 %).

Trois études ont été menées chez des hommes afin d'évaluer l'effet potentiel d'une administration quotidienne de tadalafil 10 mg (une étude de 6 mois) et 20 mg (une étude de 6 mois et une seconde de 9 mois), sur la spermatogenèse. Dans deux de ces études, une diminution du nombre des spermatozoïdes a été observée, ainsi qu'une diminution de la concentration du sperme liée au traitement par tadalafil, mais probablement sans signification clinique. Ces effets n'ont pas été associés à une modification des autres paramètres tels que la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes ainsi que le taux de FSH.

Dans le cadre de 16 essais cliniques, le tadalafil a été évalué à des doses comprises entre 2 et 100 mg chez 3 250 patients atteints de dysfonction érectile de sévérité diverse (légère, modérée ou sévère) et présentant des étiologies variées, différents âges (intervalle 21-86 ans) et différentes origines ethniques. La plupart des patients présentaient une dysfonction érectile depuis au moins 1 an. Dans les études d'efficacité primaire menées dans la population générale, 81 % des patients ont signalé que le tadalafil améliorait leurs érections, contre 35 % des patients sous placebo. De même, les patients atteints de dysfonction érectile, toutes sévérités confondues, ont rapporté une amélioration des érections sous tadalafil (86 %, 83 % et 72 % pour les formes légères, modérées et sévères respectivement, contre 45 %, 42 % et 19 % sous placebo). Dans les études d'efficacité primaire, 75 % des tentatives de rapport sexuel ont été réussies chez les patients traités par tadalafil, contre 32 % sous placebo.

Dans une étude de 12 semaines réalisée chez 186 patients (142 sous tadalafil et 44 sous placebo) présentant une dysfonction érectile secondaire à une lésion de la moelle épinière, le tadalafil a amélioré de façon significative la fonction érectile; le pourcentage moyen de rapports sexuels réussis par sujet traité par tadalafil 10 ou 20 mg (dose flexible, à la demande) était de 48 %, contre 17 % chez les patients sous placebo.

Population pédiatrique

Une seule étude a été réalisée avec le tadalafil dans la population pédiatrique chez des enfants présentant une myopathie de Duchenne, dans laquelle aucune preuve d'efficacité n'a été constatée. L'étude était randomisée en 3 groupes parallèles, en double aveugle et contrôlée contre placebo; elle incluait

331 garçons âgés de 7 à 14 ans atteints de myopathie de Duchenne recevant simultanément un traitement par corticostéroïdes. L'étude comportait une période de 48 semaines en double-aveugle pendant laquelle les patients étaient randomisés pour recevoir quotidiennement du tadalafil 0,3 mg/kg, du tadalafil 0,6 mg/kg ou un placebo. Aucune efficacité du tadalafil n'a été mise en évidence en termes de réduction du déclin de la capacité d'ambulation, mesurée par la distance de marche parcourue en 6 minutes, qui constituait le critère principal. La variation moyenne de la distance de marche parcourue en 6 minutes à 48 semaines de traitement (méthode des moindres carrés) était de -51,0 mètres (m) dans le groupe placebo, comparé à -64,7 m dans le groupe tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) et -59,1 m dans le groupe tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). De plus, les analyses secondaires réalisées dans le cadre de cette étude n'ont pas mis en évidence d'efficacité. Les résultats de sécurité globale obtenus dans cette étude étaient dans l'ensemble compatibles avec le profil de sécurité connu du tadalafil et avec les effets indésirables attendus dans une population pédiatrique atteinte de myopathie de Duchenne recevant des corticostéroïdes.

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la dysfonction érectile. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le tadalafil est rapidement absorbé après administration par voie orale et les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) moyennes observées sont atteintes après une période médiane de 2 heures après l'administration. La biodisponibilité absolue du tadalafil après administration orale n'a pas été déterminée.

La vitesse et le taux d'absorption du tadalafil n'étant pas influencés par l'alimentation, le tadalafil peut être pris pendant ou en dehors des repas. L'heure des prises (matin ou soir) n'a aucun effet cliniquement significatif sur la vitesse ou le taux de l'absorption.

Distribution

Le volume de distribution moyen est d'environ 63 l, ce qui indique que le tadalafil est distribué dans les tissus. Aux concentrations thérapeutiques, le tadalafil est lié à 94 % aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines ne se modifie pas en cas d'altération de la fonction rénale.

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

Biotransformation

Le tadalafil est essentiellement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP). Le principal métabolite circulant est le dérivé méthylcatéchol glucuronide. Ce métabolite est au moins 13 000 fois moins puissant que le tadalafil sur la PDE5. Il ne devrait donc pas être cliniquement actif aux concentrations de métabolites observées.

Élimination

La clairance moyenne du tadalafil est d'environ 2,5 l/h après administration par voie orale et sa demi-vie moyenne est de 17,5 heures chez les sujets sains.

Le tadalafil est essentiellement excrété sous forme de métabolites inactifs, principalement dans les selles (environ 61 % de la dose) et, dans une moindre mesure, dans les urines (environ 36 % de la dose).

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique du tadalafil chez les sujets en bonne santé est linéaire en termes de temps et de dose. Pour des doses comprises entre 2,5 et 20 mg, l'exposition systémique (ASC) augmente proportionnellement à la dose. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 5 jours qui suivent une prise quotidienne unique.

Les paramètres pharmacocinétiques déterminés chez des patients atteints de dysfonction érectile sont semblables à ceux observés chez les sujets non atteints de dysfonction érectile.

Populations particulières

Sujets âgés

Les sujets âgés sains (65 ans ou plus) présentaient une clairance inférieure après administration orale de tadalafil, entraînant une exposition systémique (ASC) supérieure de 25 % à celle des sujets sains âgés de 19 à 45 ans. Cet effet lié à l'âge n'est pas cliniquement significatif et ne justifie pas d'ajustement posologique.

Insuffisance rénale

Des études de pharmacologie clinique utilisant des doses uniques de tadalafil (5 mg à 20 mg), ont montré que l'exposition au tadalafil (ASC) était plus ou moins doublée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 51 et 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine comprise entre 31 et 50 ml/min), ainsi que chez les sujets présentant une insuffisance rénale terminale sous dialyse. Chez les patients hémodialysés, la C_{max} était supérieure de 41 % à celle observée chez les sujets en bonne santé.

L'élimination du tadalafil par hémodialyse est négligeable.

Insuffisance hépatique

Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh), l'exposition systémique au tadalafil (ASC) est comparable à celle observée chez des sujets en bonne santé après l'administration d'une dose de 10 mg. Les données cliniques concernant la sécurité de l'administration de tadalafil chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Classe C de Child-Pugh) sont limitées. Si le tadalafil est prescrit, le médecin prescripteur devra procéder à une évaluation individuelle minutieuse du rapport bénéfice/risque. Il n'existe aucune donnée concernant l'administration de doses de tadalafil supérieures à 10 mg chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Patients diabétiques

L'exposition systémique (ASC) du tadalafil chez les sujets diabétiques est environ 19 % plus faible que l'ASC relevée chez des sujets en bonne santé. Cette différence d'exposition ne nécessite pas d'ajustement posologique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucun signe de tératogénicité, de toxicité pour l'embryon ni de toxicité pour le fœtus n'a été observé chez des rates ou des souris recevant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour de tadalafil. Dans des études de développement prénatal et postnatal effectuées chez le rat, la dose sans effet observé était de 30 mg/kg/jour. Chez la rate gestante, l'ASC correspondant au médicament sous forme libre administré à cette dose était environ 18 fois plus élevée que l'ASC déterminée pour une dose de 20 mg chez l'homme.

Aucune altération de la fertilité n'a été observée chez les rats mâles et femelles. Chez les chiens ayant reçu quotidiennement du tadalafil pendant 6 à 12 mois à des doses de 25 mg/kg/jour (représentant une exposition au moins 3 fois supérieure [de 3,7 à -18,6] à celle observée chez l'homme à la dose unique de 20 mg) et plus, une régression de l'épithélium des tubes séminifères a été observée, entraînant une diminution de la spermatogénèse chez certains chiens. Voir également rubrique 5,1.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté

Croscarmellose sodique

Laurylsulfate de sodium (E487)

Hydroxypropylcellulose
Polysorbate
Cellulose microcristalline
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose
Lactose monohydraté
Dioxyde de titane (E171)
Triacétine
Oxyde de fer jaune (E172)
Talc

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Les comprimés qui ont été divisés doivent être jetés après une période de conservation de 4 semaines.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes unidoses en PVC/PCTFE/PVC/Aluminium

Emballage contenant 4x1, 8x1, 12x1, 16x1, 20x1, 24x1, 28x1, 30x1, 36x1, 48x1, 56x1 et 60x1 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG (Eurogenerics) SA – Esplanade Heysel b22 – 1020 Bruxelles

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE561946

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 19 mai 2020

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 08/2024

Date de mise à jour du texte: 08/2024