

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tadalafil AB 5 mg comprimés pelliculés
Tadalafil AB 10 mg comprimés pelliculés
Tadalafil AB 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de tadalafil.

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé de 5 mg contient 52,5 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de tadalafil.

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé de 10 mg contient 105 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de tadalafil.

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé de 20 mg contient 210 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

5 mg

Comprimés pelliculés de couleur jaune pâle, ovales, portant l'inscription « 5 » gravée sur une face et l'inscription « TL » gravée sur l'autre face. Leur dimension est de 8,1 mm x 4,6 mm.

10 mg

Comprimés pelliculés de couleur jaune pâle, ovales, portant l'inscription « 10 » gravée sur une face et l'inscription « TL » gravée sur l'autre face. Leur dimension est de 10,7 mm x 6,1 mm.

20 mg

Comprimés pelliculés de couleur jaune, ovales, portant l'inscription « 20 » gravée sur une face et l'inscription « TL » gravée sur l'autre face.
Leur dimension est de 13,3 mm x 7,7 mm.

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 dans le traitement de la dysfonction érectile (uniquement pour Tadalafil 5 mg)

Uniquement pour Tadalafil 5 mg : Traitement des signes et symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate chez l'homme adulte.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

D'autres médicaments approuvés à base de tadalafil doivent être administrés si une posologie de 2,5 mg est prescrite.

Dysfonction érectile chez (uniquement Tadalafil 5mg) les hommes adultes

En général, la dose recommandée est de 10 mg, à prendre avant une activité sexuelle planifiée, 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.

L'utilisation de tadalafil 10 et 20 mg est indiquée avant une activité sexuelle planifiée, mais leur utilisation quotidienne continue est déconseillée.

Chez les patients qui prévoient un usage fréquent de Tadalafil AB (au moins deux fois par semaine), la prise d'un comprimé par jour aux doses les plus faibles de Tadalafil AB peut être considérée comme adéquate, en fonction 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.

Le caractère approprié de la poursuite d'une prise quotidienne doit être réévalué périodiquement.

Hypertrophie bénigne de la prostate chez l'homme adulte (uniquement pour le dosage de 5 mg)

La dose recommandée est de 5 mg, à prendre plus ou moins à la même heure chaque jour, pendant ou en dehors des repas. Chez les hommes adultes traités à la fois pour une hyperplasie bénigne de la prostate et une dysfonction érectile, la dose recommandée est également de 5 mg, à prendre plus ou moins à la même heure chaque jour. Les patients qui ne peuvent tolérer une dose de 5 mg de tadalafil pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate doivent envisager un traitement alternatif, car l'efficacité du tadalafil 2,5 mg pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate n'a pas été démontrée.

Populations particulières

Hommes âgés

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

Hommes atteints d'insuffisance rénale

Pour Tadalafil 10 mg et 20 mg :

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 unique quotidienne de tadalafil est déconseillée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2)

Pour Tadalafil 5 mg :

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 pour un traitement à la demande. Une prise unique quotidienne de 2,5 ou 5 mg de tadalafil pour le

traitement de la dysfonction érectile ou de l'hyperplasie bénigne de la prostate est déconseillée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2)

Hommes atteints d'insuffisance hépatique

Pour Tadalafil 10 mg et 20 mg :

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, s'il prescrit le tadalafil, le médecin 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 unique quotidienne n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; par conséquent, s'il prescrit le tadalafil, le médecin devra réaliser une évaluation individuelle minutieuse du rapport bénéfice/risque (voir rubriques 4.4 et 5.2)

Pour Tadalafil 5 mg :

Pour le traitement de la dysfonction érectile par le tadalafil administré à la demande, 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, s'il prescrit le tadalafil, le médecin 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 unique quotidienne de tadalafil pour le traitement combiné de la dysfonction érectile et de l'hyperplasie bénigne de la prostate n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; dès lors, s'il prescrit le tadalafil, le médecin devra procéder à une évaluation individuelle minutieuse du rapport bénéfice/risque (voir 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 AB dans le traitement de la dysfonction érectile dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Tadalafil AB est destiné à une utilisation par voie orale.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Des essais cliniques ont révélé que le tadalafil potentialise l'effet hypotenseur des dérivés nitrés. On pense que cela résulterait des effets conjugués des dérivés nitrés et du tadalafil sur la voie monoxyde d'azote/GMPc.

Tadalafil AB est dès lors contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des dérivés nitrés, sous n'importe quelle forme (voir rubrique 4.5).

Tadalafil AB 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 contrôlés, 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.

Tadalafil AB est contre-indiqué chez les patients ayant une perte de la vision au niveau 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 AB

Pour Tadalafil 10 mg et 20 mg :

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.

Pour Tadalafil 5 mg :

Le recueil des antécédents médicaux et un examen clinique doivent être réalisés afin de diagnostiquer la dysfonction érectile ou l'hyperplasie bénigne de la prostate 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).

Pour Tadalafil 5 mg :

Avant d'instaurer tout traitement par tadalafil pour l'hyperplasie bénigne de la prostate, les patients doivent être examinés afin d'exclure la présence d'un cancer de la prostate, et doivent être soigneusement évalués en termes de pathologies cardiovasculaires (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 Tadalafil AB est efficace chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale pelvienne ou une prostatectomie radicale sans préservation des nerfs.

Effets 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, à Tadalafil AB, à l'activité sexuelle, à une association de ces facteurs ou à d'autres facteurs encore.

Pour Tadalafil 5 mg

Chez les patients recevant des médicaments antihypertenseurs, l'administration concomitante de tadalafil peut entraîner une baisse de la tension artérielle. Lors de l'instauration du traitement quotidien par tadalafil, le médecin doit envisager une adaptation éventuelle de la posologie du traitement antihypertenseur.

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

Effets sur la vision

Des anomalies visuelles, incluant la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC) et des cas de NOIAN ont été rapportés à la suite de la prise de Tadalafil AB 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 d'observation suggèrent un risque accru de NAION aiguë chez les hommes présentant une dysfonction érectile après une exposition au tadalafil ou à d'autres inhibiteurs de la PDE5. Comme cela peut être pertinent pour tous les patients exposés au tadalafil, le patient doit être averti qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, de diminution de l'acuité visuelle et/ou de distorsion visuelle, il doit arrêter la prise de Tadalafil AB et consulter immédiatement un médecin (voir rubrique 4.3).

Perte auditive soudaine ou réduite

Des cas de perte auditive soudaine ont été rapportés après l'utilisation du tadalafil. Bien que d'autres facteurs de risque soient présents dans certains cas (tels que l'âge, le diabète, l'hypertension et les antécédents de perte auditive), les patients doivent cesser de prendre le tadalafil et consulter rapidement un médecin en cas de diminution soudaine ou de perte d'audition.

Insuffisances rénale et hépatique

Pour Tadalafil 5 mg :

En raison d'une augmentation de l'exposition au tadalafil (ASC), d'une expérience clinique limitée et de l'impossibilité de modifier la clairance par une dialyse, la prise quotidienne de Tadalafil AB est déconseillée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. 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. La prise unique pour le traitement de la dysfonction érectile ou de l'hyperplasie bénigne de la prostate n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. S'il prescrit le tadalafil, le médecin devra procéder à une évaluation individuelle minutieuse du rapport bénéfice/risque.

Insuffisance hépatique (pour Tadalafil 10 mg et 20 mg) :

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. S'il prescrit le tadalafil, le médecin 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 aide médicale immédiate. S'il n'est pas traité immédiatement, le priapisme peut induire des lésions du tissu pénien et une impuissance permanente.

Tadalafil AB 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

Tadalafil AB doit être prescrit avec prudence chez les patients utilisant des inhibiteurs puissants 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 AB et autres traitements de la dysfonction érectile

L'efficacité et la sécurité des associations de Tadalafil AB 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

Tadalafil AB contient du 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 (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Des études d'interaction ont été conduites avec la dose de 10 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. Administré à raison de 200 mg par jour, le kétoconazole, un inhibiteur sélectif du CYP3A4, a doublé l'exposition (ASC) au tadalafil (10 mg) et a augmenté de 15 % la Cmax, par rapport aux valeurs d'ASC et de Cmax observées sous tadalafil seul. Administré à raison de 400 mg par jour, le kétoconazole a augmenté l'exposition (ASC) au tadalafil (20 mg) d'un facteur 4 et a augmenté la Cmax 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, a doublé l'exposition (ASC) au tadalafil (20 mg), sans modification de la Cmax. 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).

Dans un tel cas, l'incidence des effets indésirables mentionnés à la rubrique 4.8 pourrait 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, a diminué de 88 % l'ASC du tadalafil par rapport aux valeurs d'ASC déterminées pour le tadalafil seul (10 mg). On peut s'attendre à ce que cette diminution de l'exposition réduise l'efficacité du tadalafil ; l'amplitude 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 AB à des patients qui reçoivent des dérivés nitrés, sous n'importe quelle forme, est donc 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 ci-dessus 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]), lorsque l'administration d'un dérivé nitré est jugée nécessaire en raison d'une situation menaçant le pronostic vital, on respectera un délai minimal de 48 heures 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 un 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, tels qu'une syncope. Cette association est dès lors déconseillée (voir rubrique 4.4).

Dans des études d'interaction 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 alphabloquants, notamment chez les personnes âgées, l'utilisation du tadalafil se fera avec prudence. Les traitements doivent être instaurés à la posologie 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 bêtabloquants (métoprolol), les diurétiques thiazidiques (bendrofluméthiazide) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (de divers types et posologies, utilisés seuls ou en association avec des diurétiques thiazidiques, des antagonistes du calcium, des bêtabloquants et/ou des alphabloquants). Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée après la prise de tadalafil (à raison de 10 mg, sauf au cours des 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 paraissaient liées 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 alphabloquants, 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 lors d'un traitement concomitant par des médicaments antihypertenseurs.

Riociguat

Des études précliniques ont mis en évidence un effet hypotenseur systémique additif en cas d'association des inhibiteurs de la PDE5 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 d'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 phosphodiésterase) n'a donné lieu à aucune interaction pharmacocinétique. Le seul effet pharmacodynamique rapporté était une légère augmentation (3,5 bpm) 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 était administré de manière à maximiser son taux d'absorption (jeûne nocturne et absence d'alimentation jusqu'à 2 heures après la prise d'alcool).

Le tadalafil (20 mg) n'augmentait pas 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, des vertiges et une hypotension 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 vertiges se sont produits 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

On ne s'attend pas à ce que le tadalafil entraîne une inhibition ou une induction cliniquement significative de la clairance des médicaments métabolisés par les isoformes du CYP450. Des études ont confirmé que le tadalafil ne 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 taux de prothrombine 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'interaction spécifique n'a été menée avec des antidiabétiques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

L'utilisation de Tadalafil AB 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 de Tadalafil AB pendant la grossesse.

Allaitement

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de tadalafil dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nourrissons ne peut être exclu. Tadalafil AB 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 ultérieures 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

Tadalafil AB n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Bien que la fréquence des étourdissements rapportés 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 Tadalafil AB 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 AB. Les effets indésirables rapportés étaient transitoires et généralement d'intensité légère ou modérée. La majorité des céphalées rapportées avec Tadalafil AB en prise unique surviennent dans les 10 à 30 premiers jours suivant le début du traitement.

Résumé des effets indésirables sous forme de 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 8022 patients sous tadalafil et de 4422 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 (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	Angio-oedème ²	
<i>Affections du système nerveux</i>				
	Céphalées	Etourdissements	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 (NAION) 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 , arythmies ventriculaires ²	
<i>Affections vasculaires</i>				
	Bouffées congestives	Hypotension ³ , hypertension		
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>				
	Congestion nasale	Dyspnée, épistaxis		
<i>Affections gastro-intestinales</i>				
	Dyspepsie,	Douleur abdominale, vomissement, gastro-œsophagien, reflux		
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>				

		Eruption cutanée, hyperhydrose (transpiration)	Urticaire, syndrome de Stevens-Johnson ² dermatite exfoliative ² hyperhydrose (transpiration)	
--	--	--	---	--

<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>				Fréquence indéterminée
	Dorsalgies, myalgies, 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, hémospermie	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>				
		Douleur thoracique ¹ Périphérique œdème, fatigue	Œdème du visage 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 lorsque le tadalafil est administré à des patients déjà sous antihypertenseurs.

Description d'effets indésirables spécifiques

Une incidence légèrement plus élevée des anomalies de l'ECG, principalement une bradycardie sinusale, a été rapportée chez les patients traités par tadalafil en prise unquotidienne, 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 pour une dysfonction érectile ou une hypertrophie bénigne de la prostate. Dans les essais cliniques menés sur le tadalafil à la demande pour le traitement de la dysfonction érectile, la diarrhée a été signalée plus fréquemment chez les patients de plus de 65 ans. Dans les essais cliniques avec le tadalafil 5 mg, pris une fois par jour pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate, des étourdissements et une diarrhée 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 le système national de déclaration: **Belgique**: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou.

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail: adr@afmps.be

Luxembourg: Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>.

4.9 Surdosage

Des sujets en bonne santé ont reçu des doses uniques allant jusqu'à 500 mg et des patients traités ont reçu des doses multiples allant jusqu'à 100 mg par jour. Les effets indésirables observés étaient similaires à ceux observés avec des doses plus faibles.

En cas de surdosage, on appliquera les mesures standards de traitement symptomatique, 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

Pour Tadalafil 10 mg et 20 mg

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.

Pour Tadalafil 5 mg :

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 provoque la libération locale d'oxyde nitrique, l'inhibition de la PDE5 par le tadalafil entraîne une augmentation des taux de GMPc dans le corps caverneux. Cela se traduit par une relaxation des muscles lisses et une entrée de sang dans les tissus péniens, produisant ainsi une érection. Le tadalafil n'a aucun effet dans le traitement de la dysfonction érectile en l'absence de stimulation sexuelle.

L'effet de l'inhibition de la PDE5 sur la concentration en cGMP dans le corps caverneux s'observe également dans les muscles lisses de la prostate, de la vessie et de leur système vasculaire. Le relâchement vasculaire qui en résulte augmente la perfusion sanguine, un mécanisme qui pourrait expliquer la réduction des symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Ces effets vasculaires peuvent être complétés par l'inhibition de l'activité des nerfs afférents de la vessie et par le relâchement des muscles lisses de la prostate et de la vessie.

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

Pour Tadalafil 10 mg et 20 mg

Trois études cliniques ont été menées chez 1054 patients dans un environnement à domicile afin de définir la période de réponse au tadalafil. Le tadalafil a démontré une amélioration statistiquement significative de la fonction érectile et de la capacité à avoir des relations sexuelles réussies jusqu'à 36 heures après l'administration, ainsi que la capacité des patients à avoir des érections pour des relations sexuelles réussies par rapport au placebo dès 16 minutes.

Le tadalafil administré à des sujets sains n'a produit aucune différence significative par rapport au placebo en ce qui concerne la tension artérielle systolique et diastolique en décubitus (diminution maximale moyenne de 1,6 / 0,8 mm Hg, respectivement), la pression artérielle systolique et diastolique, respectivement), et aucun changement significatif de la fréquence cardiaque.

Dans une étude visant à évaluer les effets du tadalafil sur la vision, aucune altération de la discrimination des couleurs (bleu / vert) n'a été détectée à l'aide du test Farnsworth-Munsell à 100 teintes. Ce résultat est compatible avec la faible affinité du tadalafil pour la PDE6 par rapport à la PDE5. Dans toutes les études cliniques, les rapports de changements de la vision des couleurs étaient rares (<0,1%).

Trois études ont été menées chez l'homme pour évaluer l'effet potentiel sur la spermatogenèse du tadalafil 10 mg (une étude de six mois) et de 20 mg (une étude de six mois et une de neuf mois) administrés quotidiennement. Dans deux de ces études, des diminutions ont été observées dans le nombre de spermatozoïdes et la concentration liée au traitement au tadalafil dont la pertinence clinique est improbable. Ces effets n'étaient pas associés à des modifications d'autres paramètres tels que la motilité, la morphologie et la FSH.

Le tadalafil à des doses de 2 à 100 mg a été évalué dans 16 études cliniques portant sur 3250 patients, y compris des patients présentant des dysfonctions érectiles de diverses sévérités (légères, modérées, graves), étiologies, âges (21-86 ans) et ethnies. La plupart des patients ont signalé une dysfonction érectile d'une durée d'au moins 1 an. Dans les études d'efficacité primaire des populations générales, 81% des patients ont indiqué que le tadalafil améliorait leurs érections contre 35% avec le placebo. En outre, les patients présentant une dysfonction érectile dans toutes les catégories de sévérité ont signalé une amélioration de l'érection lors de la prise de tadalafil (86%, 83% et 72% respectivement contre 45%, 42% et 19% avec le placebo). Dans les études d'efficacité primaire, 75% des tentatives de rapports sexuels ont été couronnées de succès chez les patients traités par le tadalafil, contre 32% avec le placebo.

Dans une étude de 12 semaines menée auprès de 186 patients (142 tadalafil, 44 placebo) présentant une dysfonction érectile secondaire à une lésion de la moelle épinière, le tadalafil a significativement amélioré la fonction érectile et a permis une proportion moyenne de succès chez les patients traités 20 mg (dose flexible, sur demande) de 48% contre 17% avec le placebo.

Pour Tadalafil 5 mg

Administré à des sujets en bonne santé, le tadalafil n'a induit aucune différence significative, par rapport au placebo, au niveau la pression artérielle systolique et diastolique en décubitus (baisse maximale moyenne de 1,6/0,8 mmHg, respectivement), de la pression artérielle systolique et diastolique en position debout (baisse maximale moyenne de 0,2/4,6 mmHg, 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 de spermatozoïdes et une diminution de la concentration du sperme ont été observées et associées au traitement par tadalafil mais étaient 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.

Dysfonction érectile

Pour tadalafil à la demande, trois études cliniques ont menées auprès de 1 054 patients en ambulatoire afin de déterminer la période de réponse. 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.

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.

Le tadalafil en prise unique quotidienne (aux doses de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg) a été évalué initialement au cours de trois essais cliniques menés chez 853 patients atteints de dysfonction érectile de sévérités diverses (légère, modérée ou sévère), présentant différents âges (intervalle : 21-82 ans), des étiologies variées et différentes origines ethniques. Dans les deux études d'efficacité primaire menées dans la population générale, le pourcentage moyen de tentatives de rapport sexuel réussies par sujet était de 57 et 67 % dans le groupe de patients traités par tadalafil 5 mg, de 50 % dans le groupe de patients traités par 2,5 mg, contre 31 % et 37 % sous placebo. Dans l'étude menée chez des patients atteints de dysfonction érectile secondaire à un diabète, le pourcentage moyen de tentatives de rapport sexuel réussies par sujet était de 41 et 46 % dans le groupe de patients traités respectivement par tadalafil 5 mg et 2,5 mg, contre 28 % sous placebo. La plupart des patients de ces trois études avaient répondu à un traitement antérieur par inhibiteurs de la PDE5 administrés à la demande. Dans une étude ultérieure, 217 patients naïfs d'inhibiteurs de la PDE5 ont été randomisés pour recevoir soit le tadalafil à raison de 5 mg une fois par jour, soit un placebo. Le pourcentage moyen de tentatives de rapport sexuel réussies par sujet était de 68 % chez les patients sous tadalafil, contre 52 % chez les patients sous placebo.

Hyperplasie bénigne de la prostate

Le tadalafil a été étudié dans 4 études cliniques d'une durée de 12 semaines incluant plus de 1 500 patients présentant des signes et symptômes d'hypertrophie bénigne de la prostate. Sous tadalafil 5 mg, l'amélioration du score total du questionnaire IPSS (International Prostate Symptom Score) dans les quatre études était de -4,8, -5,6, -6,1 et -6,3, contre -2,2, -3,6, -3,8 et -4,2 sous placebo. Les améliorations du score total du questionnaire IPSS ont été obtenues dès la première semaine. Dans l'une de ces études, qui comprenait également l'administration de tamsulosine 0,4 mg en tant que comparateur actif, les améliorations du score total du questionnaire IPSS sous tadalafil 5 mg, tamsulosine et placebo étaient respectivement de -6,3, -5,7 et -4,2.

L'une de ces études a évalué l'amélioration de la dysfonction érectile et des signes et symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate chez les patients présentant les deux pathologies. Les améliorations du score du domaine de la fonction érectile du questionnaire IIEF (International Index of Erectile Function) et du score total du questionnaire IPSS dans cette étude étaient de 6,5 et -6,1 avec le tadalafil 5 mg, contre 1,8 et -3,8 avec le placebo. Le pourcentage moyen de rapports sexuels réussis par sujet était de 71,9 % avec le tadalafil 5 mg, contre 48,3 % avec le placebo.

Le maintien de l'effet a été évalué en ouvert dans la phase d'extension de l'une des études ; cette sous-étude a démontré que l'amélioration du score total du questionnaire IPSS observé à 12 semaines se maintenait pendant jusqu'à 1 année supplémentaire en cas de traitement par tadalafil 5 mg.

Population pédiatrique

Une seule étude a été réalisée chez des patients pédiatriques atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) chez lesquels aucune preuve d'efficacité n'a été observée. L'étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, à trois bras, du tadalafil a été menée chez 331 garçons âgés de 7 à 14 ans, la DMD ayant reçu une corticothérapie concomitante. L'étude comportait une période de 48 semaines en double aveugle au cours de laquelle les patients étaient randomisés pour recevoir 0,3 mg / kg de tadalafil, 0,6 mg / kg de tadalafil ou un placebo par jour. Le tadalafil n'a pas montré d'efficacité dans le ralentissement de la déambulation, tel que mesuré par le critère d'évaluation de la distance de marche de 6 minutes (6 MW): la variation moyenne des moindres carrés à 6 semaines à 48 semaines était de -51,0 mètres dans le groupe placebo. avec -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, aucune des analyses secondaires réalisées dans cette étude n'a montré d'efficacité. Les résultats globaux de sécurité de cette étude étaient généralement compatibles avec le profil d'innocuité connu du tadalafil et avec les effets indésirables (EI) attendus chez une population pédiatrique de DMD 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 une administration par voie orale et les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) moyennes observées sont atteintes après une durée 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 donc 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 taux de liaison du tadalafil aux protéines plasmatiques est de 94 %. 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 en bonne santé.

Biotransformation

Le tadalafil est essentiellement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP).

Le principal métabolite circulant est le dérivé méthylcatéchol glucuroconjugué. 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 une administration par voie orale et sa demi-vie moyenne est de 17,5 heures chez les sujets en bonne santé. 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 unique quotidienne.

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

Patients âgés

Les sujets âgés en bonne santé (65 ans ou plus) présentaient une clairance inférieure après une administration orale de tadalafil, entraînant une exposition systémique (ASC) 25 % plus élevée par rapport à celle des sujets en bonne santé 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 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 41 % plus élevée par rapport à celle observée chez les sujets en bonne santé.

L'élimination du tadalafil par hémodialyse est négligeable.

Insuffisance hépatique

Pour Tadalafil 5 mg :

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 sur la sécurité du tadalafil sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Aucune donnée n'est disponible sur l'administration unique quotidienne de tadalafil chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. S'il prescrit le tadalafil en prise unique quotidienne, le médecin devra procéder à une évaluation individuelle minutieuse du rapport bénéfice/risque.

Pour Tadalafil 10 mg et 20 mg :

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. Il existe des données cliniques limitées sur la sécurité du tadalafil chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). S'il prescrit le tadalafil, le médecin 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 les 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 justifie 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 ayant reçu 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 d'au moins 25 mg/kg/jour (soit 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), une régression de l'épithélium des tubes séminifères a été observée, entraînant une diminution de la spermatogenèse chez certains chiens. Voir également rubrique 5.1.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Copovidone
Hydroxystéarate de macroglycérol
Lactose monohydraté
Silice colloïdale anhydre
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé :

Hypromellose
Dioxyde de titane (E 171)
Talc (E553b)
Oxyde de fer jaune (E 172)
Triacétine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Tadalafil AB sont disponibles sous plaquettes transparentes en PVC/PVdC-feuille d'aluminium et en flacons en PEHD.

Présentations en plaquettes :

5 mg : 4, 8, 12, 14, 28, 30, 56, 84 et 90 comprimés pelliculés.

10 mg : 2, 4, 8, 12, 24 et 28, 56 comprimés pelliculés.

20 mg : 2, 4, 8, 12, 24, 28, 56 comprimés pelliculés.

Présentations en flacons :

5 mg : 100 et 250 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

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

Tadalafil 5 mg (plaquette):	BE567911
Tadalafil 5 mg (flacon):	BE567920
Tadalafil 10 mg:	BE567937
Tadalafil 20 mg:	BE567946

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

Date de première autorisation : 13/01/2016
Date de dernier renouvellement : 12/05/2021

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

Date de mise à jour du texte : 09/2023.
Date d'approbation du texte : 12/2023.