

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tadalafil Sandoz 2,5 mg comprimés pelliculés
Tadalafil Sandoz 5 mg comprimés pelliculés
Tadalafil Sandoz 10 mg comprimés pelliculés
Tadalafil Sandoz 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg de tadalafil.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 41,9 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de tadalafil.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 83,8 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de tadalafil.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 167,7 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de tadalafil.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé contient 335,4 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

2,5 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rond, de couleur ocre à jaune, d'environ 5 mm de diamètre, portant l'inscription « 2,5 » gravée sur une face et lisse sur l'autre face.

5 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé ovale, de couleur ocre à jaune, d'environ 8 x 4 mm, portant l'inscription « 5 » gravée sur une face et lisse sur l'autre face.

10 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé ovale, de couleur ocre à jaune, d'environ 11 x 6 mm, portant sur une face l'inscription « 10 ». L'autre face du comprimé est lisse.

20 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé ovale, de couleur ocre à jaune, d'environ 15 x 9 mm, portant sur une face l'inscription « 20 ». L'autre face du comprimé est dotée d'une barre de cassure double.

Le comprimé peut être divisé en moitiés et/ou en quarts égaux.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tadalafil Sandoz 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg comprimés pelliculés :

Traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte. Une stimulation sexuelle est requise pour que le tadalafil soit efficace.

Tadalafil Sandoz 5 mg comprimés pelliculés :

Traitement des signes et symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate chez l'homme adulte.

Tadalafil Sandoz 20 mg comprimés pelliculés :

Adultes

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients en classe fonctionnelle II et III selon la classification de l'OMS, afin d'améliorer la capacité à l'effort (voir rubrique 5.1).

L'efficacité a été démontrée en cas d'HTAP idiopathique et d'HTAP associée à une connectivite.

Population pédiatrique

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans ou plus en classe fonctionnelle II et III selon la classification de l'OMS.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Dysfonction érectile chez l'homme adulte

De manière générale, la dose recommandée est de 10 mg à prendre avant toute activité sexuelle anticipée, avec ou sans aliments. Chez les patients pour lesquels une dose de 10 mg de tadalafil n'induit pas d'effet adéquat, une dose de 20 mg peut être essayée.

Le médicament peut être pris au moins 30 minutes avant l'activité sexuelle.

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

Le tadalafil 10 mg et 20 mg sont indiqués avant une activité sexuelle anticipée et ils ne sont pas recommandés pour une utilisation quotidienne continue.

Chez les patients qui anticipent une utilisation fréquente de tadalafil (c.-à-d. au moins deux fois par semaine), un schéma d'administration quotidien, avec les doses les plus faibles de tadalafil, peut être considéré comme approprié, sur base du choix du patient et de l'avis du médecin.

Chez ces patients, la dose recommandée est de 5 mg en une prise quotidienne, approximativement au même moment 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 l'utilisation continue d'un schéma d'administration quotidienne doit être réévaluée de manière périodique.

Hypertrophie bénigne de la prostate chez l'homme adulte

La dose recommandée est de 5 mg, à prendre environ au même moment chaque jour, avec ou sans aliments. Chez les hommes adultes traités à la fois pour une hypertrophie bénigne de la prostate et une dysfonction érectile, la dose recommandée est également de 5 mg à prendre environ au même moment chaque jour. Les patients qui ne sont pas en mesure de tolérer 5 mg de tadalafil pour le traitement d'une hypertrophie bénigne de la prostate doivent envisager un traitement alternatif car l'efficacité du tadalafil à la dose de 2,5 mg en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate n'a pas été démontrée.

Hypertension artérielle pulmonaire

Le traitement doit uniquement être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement de l'HTAP.

Adultes

La posologie recommandée est de 40 mg (2 x 20 mg) en une prise quotidienne avec ou sans aliments.

Population pédiatrique (de 2 à 17 ans)

La posologie recommandée en une prise quotidienne chez les patients pédiatriques est calculée en fonction de l'âge et du poids telle que présentée ci-dessous.

Âge et/ou poids du patient pédiatrique	Dose quotidienne recommandée et schéma posologique
Âge \geq 2 ans Poids corporel \geq 40 kg Poids corporel $<$ 40 kg	40 mg (deux comprimés de 20 mg) en une prise quotidienne 20 mg (un comprimé de 20 mg ou 10 mL de suspension buvable 2 mg/mL de tadalafil*) en une prise quotidienne

* Il convient de vérifier si d'autres formulations appropriées, telles qu'une suspension orale, sont disponibles pour l'administration aux patients pédiatriques qui nécessitent 20 mg et qui ne sont pas en mesure d'avaler les comprimés.

Pour les patients âgés de $<$ 2 ans, aucune donnée pharmacocinétique ou d'efficacité provenant des études cliniques n'est disponible. La dose la plus appropriée de tadalafil n'a pas été établie chez les enfants âgés de 6 mois à $<$ 2 ans. Par conséquent, le tadalafil n'est pas recommandé dans cette tranche d'âge.

Retard de prise, dose oubliée ou vomissement

Si la prise de tadalafil est retardée mais peut encore être administrée le jour même, la dose doit être prise sans modifier le schéma posologique des doses suivantes. Les patients ne doivent pas prendre de dose supplémentaire en cas d'oubli d'une dose.

Les patients ne doivent pas prendre de dose supplémentaire en cas de vomissement.

Populations particulières

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale

- Hommes adultes atteints d'une dysfonction érectile ou d'une hypertrophie bénigne de la prostate : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, la dose de 10 mg est la dose maximale recommandée pour un traitement à la demande. Une prise journalière de 2,5 ou 5 mg de tadalafil à la fois pour le traitement d'une dysfonction érectile ou d'une hypertrophie bénigne de la prostate n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).
- Hypertension artérielle pulmonaire :

Adultes et population pédiatrique (de 2 à 17 ans, pesant au moins 40 kg)

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée, une posologie initiale de 20 mg une fois par jour est recommandée. La dose peut être augmentée à 40 mg une fois par jour en fonction de l'efficacité et de la tolérance individuelles. L'utilisation de tadalafil n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique (de 2 à 17 ans, pesant moins de 40 kg)

Chez les patients de < 40 kg atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée, une dose de départ de 10 mg une fois par jour est recommandée. La dose peut être augmentée jusqu'à 20 mg une fois par jour, en fonction de l'efficacité et de la tolérance individuelle. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, l'utilisation du tadalafil n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

- Hommes adultes atteints d'une dysfonction érectile ou d'une hypertrophie bénigne de la prostate : pour le traitement d'une dysfonction érectile à l'aide de tadalafil à la demande, la dose recommandée de tadalafil est de 10 mg à prendre avant toute activité sexuelle anticipée, avec ou sans aliments. Les données cliniques relatives à l'innocuité du tadalafil chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sont limitées ; par conséquent, le médecin prescripteur devra procéder à une évaluation individuelle minutieuse du rapport bénéfice/risque en cas de prescription de tadalafil. Aucune donnée n'est disponible sur l'administration de tadalafil à des doses supérieures à 10 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. La prise quotidienne de tadalafil à la fois pour le traitement de la dysfonction érectile et de l'hypertrophie bénigne de la prostate n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; par conséquent, le médecin prescripteur devra procéder à une évaluation individuelle minutieuse du rapport bénéfice/risque en cas de prescription de ce médicament (voir rubriques 4.4 et 5.2).
- Hypertension artérielle pulmonaire :
Adultes et population pédiatrique (de 2 à 17 ans, pesant au moins 40 kg)
En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients atteints d'une cirrhose hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh), une posologie initiale de 20 mg une fois par jour peut être envisagée.

Population pédiatrique (de 2 à 17 ans, pesant moins de 40 kg)

Chez les patients pesant < 40 kg atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée, une posologie initiale de 10 mg une fois par jour peut être envisagée.

Quel que soit l'âge du patient, le médecin prescripteur devra procéder à une évaluation individuelle minutieuse du rapport bénéfice/risque en cas de prescription de tadalafil. Les patients atteints d'une cirrhose hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) n'ont pas été étudiés ; par conséquent, l'administration de tadalafil n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Diabète

Hommes adultes atteints d'une dysfonction érectile ou d'une hypertrophie bénigne de la prostate : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients diabétiques.

Population pédiatrique

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

Le dosage et l'efficacité du tadalafil n'ont pas encore été établis chez les enfants âgés de < 2 ans en ce qui concerne le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

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

Dans le cadre des essais cliniques, il a été démontré que le tadalafil augmente l'effet hypotenseur des dérivés nitrés. On pense que ceci résulte des effets combinés des dérivés nitrés et du tadalafil sur la voie du monoxyde d'azote/GMPc. Par conséquent, l'administration de tadalafil est contre-indiquée chez les patients qui utilisent toute forme de dérivés nitrés (voir rubrique 4.5).

Le tadalafil ne peut pas être utilisé chez les hommes atteints de maladie cardiaque pour lesquels une activité sexuelle est déconseillée. Les médecins doivent tenir compte du risque cardiaque potentiel de l'activité sexuelle chez les patients présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire.

Les groupes de patients suivants atteints de maladies cardiovasculaires n'ont pas été inclus dans les études cliniques ; par conséquent, l'utilisation de tadalafil est contre-indiquée dans ces groupes :

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

Le tadalafil est contre-indiqué chez les patients présentant une perte de la vision d'un œil résultant d'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 phosphodiesterase de type 5 (PDE5), incluant le tadalafil, avec des stimulateurs de la guanylate cyclase, tels que le riociguat, est contre-indiquée en raison du risque potentiel d'hypotension symptomatique (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant le traitement par tadalafil des hommes adultes atteints d'une dysfonction érectile ou d'une hypertrophie bénigne de la prostate

Il convient de procéder à un recueil des antécédents médicaux et à un examen clinique afin de diagnostiquer la dysfonction érectile ou l'hypertrophie 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 tenir compte de l'état cardiovasculaire de leurs patients car l'activité sexuelle s'accompagne d'un certain degré de risque cardiaque. Le tadalafil est doté de propriétés vasodilatatrices, à l'origine de baisses légères et transitoires de la pression 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 inclure la détermination des causes sous-jacentes potentielles et l'identification d'un traitement adéquat après une évaluation médicale appropriée. On

ignore si le tadalafil est efficace chez les patients qui ont subi une intervention chirurgicale pelvienne ou une prostatectomie radicale sans préservation nerveuse.

Avant d'instaurer un traitement par tadalafil pour une hypertrophie bénigne de la prostate, les patients doivent être examinés afin d'exclure la présence d'un carcinome de la prostate et doivent être soigneusement évalués afin de dépister d'éventuelles affections cardiovasculaires (voir rubrique 4.3).

Maladies cardiovasculaires

Des événements cardiovasculaires graves, comprenant infarctus du myocarde, mort subite d'origine cardiaque, angor instable, arythmie ventriculaire, accidents vasculaires cérébraux, accidents ischémiques transitoires, douleur thoracique, palpitations et tachycardie ont été rapportés après la commercialisation et/ou au cours des études cliniques utilisant le tadalafil pour le traitement de la dysfonction érectile et de l'hypertrophie bénigne de la prostate. La plupart des patients chez lesquels ces événements ont été rapportés 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 ou à une association de ces facteurs ou d'autres facteurs.

Les groupes de patients suivants atteints de maladies cardiovasculaires n'ont pas été inclus dans les essais cliniques sur l'HTAP :

- Patients atteints de valvulopathies aortique et mitrale cliniquement significatives
- Patients atteints de péricardite constrictive
- Patients atteints de cardiomyopathie restrictive ou congestive
- Patients présentant une dysfonction ventriculaire gauche significative
- Patients présentant des arythmies potentiellement mortelles
- Patients atteints de coronaropathie symptomatique
- Patients présentant une hypertension non contrôlée.

Dans la mesure où il n'existe pas de données cliniques sur l'innocuité du tadalafil chez de tels patients, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée.

Les vasodilatateurs pulmonaires peuvent aggraver significativement l'état cardiovasculaire des patients atteints de maladie veino-occlusive pulmonaire. Dans la mesure où il n'existe pas de données cliniques relatives à l'administration de tadalafil chez les patients atteints de maladie veino-occlusive, l'administration de tadalafil chez de tels patients n'est pas recommandée. En cas d'apparition de signes d'œdème pulmonaire lors de l'administration de tadalafil, il convient d'envisager la possibilité d'une maladie veino-occlusive pulmonaire associée.

Le tadalafil est doté de propriétés vasodilatatrices systémiques pouvant engendrer une baisse transitoire de la pression artérielle. Les médecins doivent évaluer soigneusement si leurs patients atteints de certaines affections sous-jacentes, telles qu'une obstruction sévère de la voie d'éjection du ventricule gauche, une déplétion hydrique, une hypotension orthostatique ou une hypotension au repos, pourraient être négativement affectés par de tels effets vasodilatateurs.

Chez les patients recevant des médicaments antihypertenseurs concomitants, le tadalafil peut induire une baisse de la pression artérielle. Lors de l'instauration d'un traitement quotidien par tadalafil, il faudra procéder à une évaluation clinique adéquate envisageant une éventuelle adaptation de la posologie du traitement antihypertenseur.

Chez certains patients recevant des alpha₁-bloquants, l'administration concomitante de tadalafil peut induire une hypotension symptomatique (voir rubrique 4.5). Par conséquent, l'association de tadalafil et de doxazosine n'est pas recommandée.

Troubles ophtalmologiques

Des troubles visuels, incluant la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC) et des cas de NOIAN (neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique) ont été rapportés en association avec 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 un risque accru de NOIAN aiguë chez les hommes présentant une dysfonction érectile, suite à une exposition au tadalafil ou à d'autres inhibiteurs de la PDE5. Dans la mesure où cela pourrait être pertinent pour tous les patients exposés au tadalafil, le patient doit être averti qu'en cas de trouble visuel soudain, de diminution de l'acuité visuelle et/ou de distorsion visuelle, il doit arrêter la prise de tadalafil et consulter immédiatement un médecin (voir rubrique 4.3). Les patients présentant des troubles héréditaires dégénératifs connus de la rétine, tels qu'une rétinopathie pigmentaire, n'ont pas été inclus dans les essais cliniques sur l'hypertension artérielle pulmonaire, et l'utilisation du tadalafil chez ces patients n'est pas recommandée.

Diminution ou perte soudaine de l'audition

Des cas de perte soudaine de l'audition ont été rapportés après l'utilisation du tadalafil. Bien que d'autres facteurs de risque aient été présents dans certains cas (comme l'âge, le diabète, l'hypertension, des antécédents de perte de l'audition et des maladies touchant le tissu conjonctif), il conviendra de conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin dans le cas d'une diminution ou d'une perte soudaine de l'audition.

Insuffisance rénale et hépatique

En raison de l'augmentation de l'exposition (ASC) au tadalafil, de l'expérience clinique limitée et de l'impossibilité de modifier la clairance par une dialyse, la prise quotidienne de tadalafil n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Les données cliniques relatives à l'innocuité du tadalafil administré en dose unique chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sont limitées. Le médecin prescripteur devra procéder à une évaluation individuelle minutieuse du rapport bénéfice/risque en cas de prescription de tadalafil pour une utilisation à la demande. Une administration quotidienne n'a pas été étudiée chez les patients atteints de cirrhose hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) ; par conséquent, l'administration de tadalafil n'est pas recommandée chez ces patients.

Priapisme et malformation anatomique du pénis

Des cas de priapisme ont été rapportés chez des hommes traités avec des inhibiteurs de la PDE5. Les patients qui manifestent des érections d'une durée de 4 heures ou plus doivent être informés de la nécessité de consulter immédiatement un médecin. Si le priapisme n'est pas traité immédiatement, des lésions du tissu pénien et une impuissance permanente pourraient en résulter.

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

Utilisation avec des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4

L'utilisation de tadalafil n'est pas recommandée chez les patients qui prennent de manière chronique des inducteurs puissants du CYP3A4, tels que la rifampicine (voir rubrique 4.5).

Pour les patients prenant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 en concomitance, comme du kétoconazole ou du ritonavir, l'utilisation du tadalafil n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Traitements de la dysfonction érectile

L'innocuité et l'efficacité d'associations de tadalafil avec d'autres inhibiteurs de la PDE5 ou avec d'autres traitements de la dysfonction érectile n'ont pas été étudiées. Les patients doivent être informés de ne pas prendre le tadalafil avec ces médicaments.

Prostacycline et analogues

L'efficacité et l'innocuité du tadalafil administré en concomitance avec de la prostacycline ou ses analogues n'ont pas été étudiées dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. La prudence est donc recommandée en cas d'administration concomitante.

Bosentan

L'efficacité du tadalafil chez les patients déjà sous traitement par bosentan n'a pas été démontrée de manière concluante (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Tadalafil Sandoz contient du lactose et du sodium

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.

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

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

Les études d'interaction ont été réalisées avec la dose de 10 mg et/ou 20 mg de tadalafil, comme indiqué ci-après. En ce qui concerne les études d'interaction où seule la dose de 10 mg a été utilisée, des interactions cliniquement significatives à des doses plus élevées ne peuvent pas être totalement exclues.

Effets d'autres substances sur le tadalafil

Inhibiteurs du cytochrome P450

Antifongiques azolés (p.ex. kétoconazole)

Le tadalafil est principalement métabolisé par le CYP3A4. Le kétoconazole (200 mg par jour), un inhibiteur sélectif du CYP3A4, a multiplié par 2 l'exposition (ASC) à une dose unique de tadalafil (10 mg) et a augmenté la C_{max} de 15 % par rapport aux valeurs de l'ASC et de la C_{max} observées pour le tadalafil seul. Le kétoconazole (400 mg par jour) a multiplié par 4 l'exposition (ASC) à une dose unique de tadalafil (20 mg) et a augmenté la C_{max} de 22 %.

Antiprotéases (p.ex. ritonavir)

Le ritonavir, un inhibiteur de la protéase (200 mg deux fois par jour), qui est un inhibiteur du CYP3A4, du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP2D6, a multiplié par 2 l'exposition (ASC) à une dose unique de tadalafil (20 mg), sans modification de la C_{max} . Le ritonavir (500 mg ou 600 mg deux fois par jour) a augmenté l'exposition (ASC) à une dose unique de tadalafil (20 mg) de 32 % et a diminué la C_{max} de 30 %.

Bien que les interactions spécifiques n'aient pas été étudiées, il faut faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante d'autres antiprotéases, comme le saquinavir, et d'autres inhibiteurs du CYP3A4, comme l'érythromycine, la clarithromycine, l'itraconazole et le jus de pamplemousse, car ceux-ci sont susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de tadalafil (voir rubrique 4.4). L'incidence des effets indésirables énumérés dans la rubrique 4.8 pourrait par conséquent être augmentée.

Transporteurs

Le rôle des transporteurs (comme par exemple la glycoprotéine P) dans la disposition du tadalafil n'est pas connu. Par conséquent, il existe un risque potentiel d'interactions médicamenteuses dues à l'inhibition des transporteurs.

Inducteurs du cytochrome P450

Antibiotiques (p.ex. rifampicine)

La rifampicine (600 mg par jour), un inducteur du CYP3A4, a réduit l'ASC du tadalafil de 88 % et la C_{max} de 46 % par rapport aux valeurs de l'ASC et de la C_{max} observées pour le tadalafil seul (10 mg). On peut s'attendre à ce que cette diminution de l'exposition réduise l'efficacité du tadalafil ; le degré de diminution de l'efficacité n'est pas connu.

D'autres inducteurs du CYP3A4, tels que le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine, peuvent également réduire les concentrations plasmatiques de tadalafil.

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1 (p.ex. bosentan)

Le bosentan (125 mg deux fois par jour), un substrat des CYP2C9 et CYP3A4 et inducteur modéré des CYP3A4, CYP2C9 et potentiellement du CYP2C19, a réduit l'exposition systémique au tadalafil (40 mg une fois par jour) de 42 % et la C_{max} de 27 % après une administration concomitante de doses multiples. L'efficacité du tadalafil chez les patients déjà sous traitement par bosentan n'a pas été démontrée de manière concluante (voir rubriques 4.4 et 5.1). Le tadalafil n'a pas modifié l'exposition (ASC et C_{max}) au bosentan ou à ses métabolites. L'innocuité et l'efficacité d'associations de tadalafil avec d'autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1 n'ont pas été étudiées.

Effets du tadalafil sur d'autres médicaments

Dérivés nitrés

Dans le cadre des essais cliniques, il a été démontré que le tadalafil (5, 10 et 20 mg) augmente les effets hypotenseurs des dérivés nitrés. Par conséquent, l'administration de tadalafil est contre-indiquée chez les patients qui utilisent toute forme de dérivés nitrés (voir rubrique 4.3). Sur base des résultats d'une étude clinique dans laquelle 150 sujets ont reçu des doses quotidiennes de 20 mg de tadalafil pendant 7 jours, et 0,4 mg de nitroglycérine sublinguale à divers moments, cette interaction durait plus de 24 heures et n'était plus détectable 48 heures après la dernière dose de tadalafil. Par conséquent, chez un patient à qui l'on prescrit une dose quelconque de tadalafil (2,5 mg – 20 mg) et chez qui l'administration d'un dérivé nitré est jugée médicalement nécessaire dans une situation potentiellement mortelle, un délai d'au moins 48 heures après la dernière dose de tadalafil doit s'être écoulé avant d'envisager l'administration du dérivé nitré. Dans de tels cas, les dérivés nitrés ne devront être administrés que sous un contrôle médical strict comprenant une surveillance hémodynamique adéquate.

Antihypertenseurs (y compris inhibiteurs calciques)

L'administration concomitante de doxazosine (4 mg et 8 mg par jour) et de tadalafil (5 mg en dose quotidienne et 20 mg en dose unique) augmente de manière significative l'effet hypotenseur de cet alpha-bloquant. Cet effet dure au moins douze heures et peut occasionner des symptômes, y compris des syncopes. Par conséquent, cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Dans le cadre d'études d'interaction réalisées chez un nombre limité de volontaires en bonne santé, ces effets n'ont pas été rapportés avec l'alfuzosine ou la tamsulosine. Néanmoins, la prudence est de rigueur en cas d'utilisation de tadalafil chez des patients traités avec des alpha-bloquants, en particulier chez les personnes âgées. Les traitements doivent être instaurés à la dose minimale et progressivement ajustés.

La possibilité que le tadalafil (10 et 20 mg) augmente les effets hypotenseurs des médicaments antihypertenseurs a été évaluée dans le cadre d'études de pharmacologie clinique. Les classes majeures de médicaments antihypertenseurs ont été étudiées (soit en monothérapie, soit en association), comprenant les inhibiteurs calciques (amlodipine), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (énalapril), les bêtabloquants (métoprolol), les diurétiques thiazidiques (bendrofluméthiazide) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (divers types et posologies, seuls ou en association avec des diurétiques thiazidiques, des inhibiteurs calciques, des bêtabloquants et/ou des alpha-bloquants). Le tadalafil (10 mg, à l'exception des études réalisées avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et l'amlodipine dans lesquelles une dose de 20 mg

a été utilisée) n'a présenté d'interaction cliniquement significative avec aucune 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 pression artérielle en ambulatoire semblaient être corrélées au degré de contrôle de la pression artérielle. A cet égard, chez les sujets de l'étude dont la pression artérielle étaient bien contrôlée, la diminution était minime et similaire à celle observée chez les sujets en bonne santé. Chez les sujets de l'étude dont la pression artérielle n'était pas contrôlée, la diminution était plus importante même si elle n'était pas associée à une symptomatologie hypotensive chez la majorité d'entre eux. Chez les patients recevant des médicaments antihypertenseurs concomitants, le tadalafil 20 mg peut induire une baisse de la pression artérielle, qui (à l'exception des alpha-bloquants [p.ex. doxazosine], voir ci-dessus), est généralement mineure et peu susceptible d'être cliniquement significative. Une analyse des données d'études cliniques de phase III n'a montré aucune différence du point de vue des événements indésirables chez les patients prenant du tadalafil avec ou sans médicament antihypertenseur. Cependant, il convient de donner aux patients des conseils cliniques appropriés quant à la possibilité d'une baisse de la pression artérielle lorsque ceux-ci sont traités avec des médicaments antihypertenseurs.

Riociguat

Des études précliniques ont montré une baisse supplémentaire de la pression artérielle systémique lorsque les inhibiteurs de la PDE5 étaient associés au riociguat. Dans le cadre des essais cliniques, il a été démontré que le riociguat augmente les effets hypotenseurs des inhibiteurs de la PDE5. Il n'y avait pas d'élément probant indiquant un effet clinique favorable de l'association au sein de la population étudiée. L'utilisation concomitante de riociguat avec des inhibiteurs de la PDE5, comme le tadalafil, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs de la 5-alpha réductase

Dans une étude clinique ayant comparé l'administration concomitante de 5 mg de tadalafil avec 5 mg de finastéride à celle d'un placebo avec 5 mg de finastéride pour soulager les symptômes d'HBP, aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié. Cependant, dans la mesure où aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse évaluant les effets du tadalafil et des inhibiteurs de la 5-alpha réductase (5-ARI) n'a été réalisée, la prudence est de rigueur en cas d'administration concomitante de tadalafil et de 5-ARI.

Substrats du CYP1A2 (p.ex. théophylline)

Une étude de pharmacologie clinique dans laquelle le tadalafil 10 mg a été administré avec de la théophylline (un inhibiteur non sélectif de la phosphodiésterase) n'a révélé aucune interaction pharmacocinétique. Le seul effet pharmacodynamique était une légère augmentation (3,5 battements par minute (bpm)) de la fréquence cardiaque. Même si cet effet a été considéré comme mineur et sans signification clinique dans cette étude, il doit être pris en considération en cas d'administration concomitante de ces médicaments.

Ethinylestradiol et terbutaline

Il a été démontré que le tadalafil produit une augmentation de la biodisponibilité orale de l'éthinylestradiol. A l'état d'équilibre, le tadalafil (40 mg une fois par jour) a augmenté l'exposition (ASC) à l'éthinylestradiol de 26 % et la C_{max} de 70 % par rapport au contraceptif oral administré avec le placebo. Il n'a pas été mis en évidence d'effet statistiquement significatif du tadalafil sur le lévonorgestrel, ce qui suggère que l'effet sur l'éthinylestradiol est dû à l'inhibition de la sulfatation intestinale par le tadalafil. La signification clinique de cette observation est incertaine.

Une augmentation de l'ASC et de la C_{max} similaire à celle observée avec l'éthinylestradiol peut être attendue lors d'une administration orale de terbutaline, probablement du fait de l'inhibition de la sulfatation intestinale par le tadalafil. La signification clinique de cette observation est incertaine.

Alcool

Les concentrations d'alcool (concentration sanguine maximale moyenne de 0,08 %) n'ont pas été influencées par l'administration concomitante de tadalafil (10 ou 20 mg). De plus, aucune modification

des concentrations de tadalafil n'a été observée 3 heures après l'absorption concomitante d'alcool. L'alcool avait été administré de manière à maximiser son taux d'absorption (jeûne pendant une nuit et absence de repas jusqu'à 2 heures après la prise d'alcool). Le tadalafil (20 mg) n'a pas augmenté la baisse moyenne de la pression artérielle produite par l'alcool (0,7 g/kg soit approximativement 180 ml d'alcool à 40 % [vodka] chez un homme de 80 kg) mais, chez certains sujets, des vertiges posturaux et une hypotension orthostatique ont été observés. Lorsque le tadalafil était administré avec de plus faibles doses d'alcool (0,6 g/kg), aucune hypotension n'était observée et les vertiges se manifestaient à une fréquence similaire qu'en cas de prise d'alcool seul. Le tadalafil (10 mg) n'a pas augmenté l'effet de l'alcool sur les fonctions cognitives.

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450

On ne s'attend pas à ce que le tadalafil provoque 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 n'est pas un inhibiteur ni un inducteur des isoformes du CYP450, dont le CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 et CYP2C19.

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

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

Acide acétylsalicylique (aspirine)

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

Substrats de la glycoprotéine P (p.ex. digoxine)

Le tadalafil (40 mg une fois par jour) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la digoxine.

Médicaments antidiabétiques

Aucune étude d'interaction spécifique avec des médicaments antidiabétiques n'a été réalisée.

Population pédiatrique

Les études d'interactions n'ont été effectuées que chez les adultes.

Au vu des résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, les estimations de la clairance apparente (CL/F) et l'effet du bosentan sur la CL/F chez les patients pédiatriques sont similaires à ceux des patients adultes présentant une HTAP. Aucun ajustement de la dose n'est considéré comme nécessaire lors de l'utilisation du tadalafil avec le bosentan.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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/fœtal, la mise bas ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de tadalafil pendant la grossesse.

Allaitement

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

Fertilité

Des effets pouvant indiquer une altération de la fertilité ont été observés chez le chien. Deux essais cliniques ultérieurs suggèrent que cet effet est peu probable chez l'homme, bien qu'une diminution de la concentration du sperme ait été 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 vertiges rapportés dans le groupe placebo et le groupe tadalafil des essais cliniques ait été similaire, les patients doivent être conscients de la façon dont ils réagissent au tadalafil avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Tadalafil pour la dysfonction érectile ou l'hypertrophie bénigne de la prostate

Résumé du profil d'innocuité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients prenant du tadalafil pour le traitement d'une dysfonction érectile ou d'une l'hypertrophie bénigne de la prostate étaient les suivants : céphalées, dyspepsie, douleurs dorsales et myalgies, dont les incidences 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 se manifestent 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, issus des déclarations spontanées et des études cliniques contrôlées contre placebo (incluant un total de 8 022 patients sous tadalafil et 4 422 patients sous placebo) pour le traitement à la demande et en prise quotidienne de la dysfonction érectile et le traitement en prise quotidienne de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Convention des fréquences : 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-œdème ²	
<i>Affections du système nerveux</i>				
	Céphalées	Vertiges	Accident vasculaire cérébral ¹ (y compris événements hémorragiques), syncope, accidents ischémiques transitoires ¹ , migraine ² , convulsions ² , amnésie transitoire	
<i>Affections oculaires</i>				
		Vision trouble, sensations décrites comme des douleurs oculaires	Altération du champ visuel, tuméfaction des paupières, hyperhémie conjonctivale, neuropathie optique	Choriorétinopathie séreuse centrale

			ischémique antérieure non artéritique (NOIAN) ² , occlusion vasculaire rétinienne ²	
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>				
		Tintement dans les oreilles	Perte auditive soudaine	
<i>Affections cardiaques¹</i>				
		Tachycardie, palpitations	Infarctus du myocarde, angor instable ² , arythmie ventriculaire ²	
<i>Affections vasculaires</i>				
	Bouffées vasomotrices	Hypotension ³ , 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 du tissu sous-cutané</i>				
		Rash	Urticaire, syndrome de Stevens-Johnson ² , dermatite exfoliative ² , hyperhidrose (sudation excessive)	
<i>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</i>				
	Douleurs dorsales, myalgies, douleurs des 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 cardiovasculaire préexistants (voir rubrique 4.4).

(2) Effets indésirables rapportés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation, non observés dans les études cliniques contrôlées contre placebo.

(3) Plus souvent rapportée lorsque le tadalafil est administré à des patients prenant déjà des médicaments antihypertenseurs.

Description d'effets indésirables sélectionnés

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

Autres populations particulières

Les données recueillies chez les patients de plus de 65 ans recevant du tadalafil dans le cadre d'études cliniques pour le traitement d'une dysfonction érectile ou d'une hypertrophie bénigne de la prostate sont limitées. Dans le cadre des études cliniques évaluant le tadalafil pris à la demande pour le traitement d'une dysfonction érectile, des cas de diarrhée ont été rapportés plus fréquemment chez les patients de plus de 65 ans. Dans le cadre des études cliniques évaluant le tadalafil à la dose de 5 mg en prise quotidienne pour le traitement d'une hypertrophie bénigne de la prostate, des cas de vertiges et de diarrhée ont été rapportés plus fréquemment chez les patients de plus de 75 ans.

Tadalafil pour l'hypertension artérielle pulmonaire

Résumé du profil d'innocuité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, s'étant manifestés chez $\geq 10\%$ des patients du groupe traité par tadalafil 40 mg, étaient les suivants : céphalées, nausées, douleurs dorsales, dyspepsie, bouffées vasomotrices, myalgies, nasopharyngite et douleurs des extrémités. Les effets indésirables rapportés étaient transitoires et généralement d'intensité légère ou modérée. Les données relatives aux effets indésirables sont limitées chez les patients de plus de 75 ans.

Dans l'étude pivot contrôlée contre placebo évaluant le tadalafil pour le traitement de l'HTAP, un total de 323 patients ont été traités par tadalafil à des doses comprises entre 2,5 mg et 40 mg une fois par jour et 82 patients ont été traités avec un placebo. La durée du traitement était de 16 semaines. La fréquence globale des arrêts pour cause d'événements indésirables était faible (tadalafil 11 %, placebo 16 %). Trois cent cinquante-sept (357) patients ayant achevé l'étude pivot ont été inclus dans une étude d'extension à long terme. Les doses étudiées étaient de 20 mg et 40 mg une fois par jour.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau ci-dessous énumère les effets indésirables rapportés au cours de l'essai clinique contrôlé contre placebo chez les patients atteints d'HTAP et traités par tadalafil. Ce tableau contient aussi certains effets indésirables rapportés dans le cadre des essais cliniques et/ou après commercialisation du tadalafil dans le cadre du traitement de la dysfonction érectile chez l'homme. Ces événements ont été soit classés dans la catégorie « Fréquence indéterminée » lorsque la fréquence chez les patients atteints d'HTAP ne pouvait être estimée sur la base des données disponibles, soit classés dans une des catégories de fréquence sur base des données cliniques issues de l'essai pivot contrôlé contre placebo sur le tadalafil.

Convention des fréquences : 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 ¹
<i>Affections du système immunitaire</i>				
	Réactions d'hypersensibilité ⁵			Angio-œdème
<i>Affections du système nerveux</i>				
Céphalées ⁶	Syncope, migraine ⁵	Convulsions ⁵ , amnésie transitoire ⁵		Accident vasculaire cérébral ² (y compris événements hémorragiques)

<i>Affections oculaires</i>				
	Vision trouble			Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), occlusion vasculaire rétinienne, altération du champ visuel, chorioretinopathie séreuse centrale
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>				
		Tintement dans les oreilles		Perte auditive soudaine
<i>Affections cardiaques</i>				
	Palpitations ^{2,5}	Mort subite d'origine cardiaque ^{2,5} , tachycardie ^{2,5}		Angor instable, arythmie ventriculaire, infarctus du myocarde ²
<i>Affections vasculaires</i>				
Bouffées vasomotrices	Hypotension	Hypertension		
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>				
Nasopharyngite (y compris congestion nasale, congestion sinusale et rhinite)	Epistaxis			
<i>Affections gastro-intestinales</i>				
Nausées, dyspepsie (y compris douleur/inconfort abdominal ³)	Vomissements, reflux gastro-œsophagien			
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>				
	Rash	Urticaire ⁵ , hyperhidrose (sudation) ⁵		Syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliative
<i>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</i>				
Myalgies, douleurs dorsales, douleurs des extrémités (y compris inconfort au niveau des membres)				
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>				
		Hématurie		
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>				
	Augmentation des saignements utérins ⁴	Priapisme ⁵ , hémorragie pénienne, hémospemie		Erections prolongées
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>				
	Œdème facial, douleur thoracique ²			

Description d'effets indésirables sélectionnés

- (1) Evénements non rapportés dans le cadre des études d'enregistrement et ne pouvant être estimés sur la base des données disponibles. Ces effets indésirables ont été inclus dans le tableau sur base des données post-commercialisation ou des essais cliniques provenant de l'utilisation de tadalafil dans le traitement de la dysfonction érectile.
- (2) La plupart des patients chez lesquels ces événements ont été rapportés présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants.
- (3) Les termes MedDRA inclus sont inconfort abdominal, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et inconfort gastrique.
- (4) Terme clinique non-MedDRA pour inclure les déclarations de saignements menstruels anormaux/excessifs tels que ménorragie, métrorragie, ménométrorragie ou hémorragie vaginale.
- (5) Les effets indésirables ont été inclus dans le tableau sur base des données post-commercialisation ou des essais cliniques issues de l'utilisation de tadalafil dans le traitement de la dysfonction érectile ; en outre, les fréquences estimées ne reposent que sur 1 ou 2 patients ayant manifesté l'effet indésirable dans l'étude pivot contrôlée contre placebo sur le tadalafil.
- (6) Les céphalées étaient l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté. Les céphalées peuvent apparaître au début du traitement, et elles diminuent avec le temps même si le traitement est poursuivi.

Population pédiatrique

Un total de 51 patients pédiatriques âgés de 2,5 à 17 ans présentant une HTAP ont été traités par le tadalafil dans des essais cliniques (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Un total de 391 patients pédiatriques, nouveau-nés jusque < de 18 ans, présentant une HTAP, ont été traités par le tadalafil dans une étude observationnelle réalisée après commercialisation (H6D-JE-TD01). Après administration du tadalafil, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez les enfants et les adolescents ont été similaires à ceux observés chez les adultes. En raison de différences en terme de conception des études, de taille d'échantillon, du genre, de la tranche d'âge et des doses, les résultats de sécurité d'emploi de ces études sont détaillés ci-dessous séparément.

Essai clinique contrôlé contre placebo chez des patients pédiatriques (H6D-MC-LVHV)

Dans une étude randomisée, contrôlée contre placebo conduite chez 35 patients âgés de 6,2 à 17,9 ans (âge médian de 14,2 ans) présentant une HTAP, un total de 17 patients ont été traités avec tadalafil 20 mg (cohorte de poids moyen, ≥ 25 kg à < 40 kg) ou 40 mg (cohorte de poids élevé, ≥ 40 kg) en une prise par jour et 18 patients ont reçu le placebo, pendant 24 semaines. Les effets indésirables (EI) les plus fréquents, survenant chez ≥ 2 patients traités par tadalafil, ont été : céphalées (29,4 %), infections des voies respiratoires supérieures et syndrome grippal (17,6 % chacun), arthralgie et épistaxis (11,8 % chacun). Aucun décès ni effet indésirable grave (EIG) n'ont été rapportés. Sur les 35 patients pédiatriques traités dans l'étude à court terme contrôlée contre placebo, 32 patients ont été inclus dans la phase d'extension en ouvert à long terme de 24 mois et 26 patients ont terminé le suivi. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.

Étude de pharmacocinétique non contrôlée chez des patients pédiatriques (H6D-MC-LVIG)

Dans une étude pédiatrique de doses ascendantes multiples, 19 patients (âge médian : 10,9 ans [allant de 2,5 à 17 ans]) ont reçu tadalafil en une prise par jour en ouvert pendant 10 semaines (période 1) à jusqu'à 24 mois supplémentaires au cours d'une phase d'extension (période 2). Des EIG ont été rapportés chez 8 patients (42,1 %). Ces EIG ont été : hypertension pulmonaire (21,0 %), infection virale (10,5 %) et insuffisance cardiaque, gastrite, pyrexie, diabète de type 1, convulsion fébrile, présyncope, convulsions et kyste ovarien (5,3 % chacun). Aucun patient n'est sorti de l'étude en raison d'EI. Des EI émergent en cours de traitement ont été rapportés chez 18 patients (94,7 %) et les plus fréquents (survenus chez ≥ 5 patients) ont été : céphalées, pyrexie, infection virale des voies respiratoires supérieures et vomissements. Deux décès ont été rapportés.

Étude post-commercialisation chez des patients pédiatriques (H6D-JE-TD01)

Des données de sécurité ont été collectées dans le cadre d'une étude observationnelle après commercialisation conduite au Japon et incluant 391 patients pédiatriques présentant une HTAP (période d'observation de maximum 2 ans). L'âge moyen des patients de l'étude était de $5,7 \pm 5,3$ ans, comprenant 79 patients âgés de < 1 an, 41 patients âgés de 1 à < 2 ans, 122 patients âgés de 2 à 6 ans, 110 patients âgés de 7 à 14 ans et 39 patients âgés de 15 à 17 ans. Des EI ont été rapportés pour 123 patients (31,5 %). Les incidences des EI (≥ 5 patients) ont été : hypertension pulmonaire (3,6 %), céphalées (2,8 %), insuffisance cardiaque et diminution du nombre de plaquettes (2,0 % chacun), épistaxis et infection des voies respiratoires supérieures (1,8 % chacun), bronchite, diarrhée et

anomalie de la fonction hépatique (1,5 % chacun), et gastro-entérite, gastro-entéropathie exsudative et augmentation de l'aspartate aminotransférase (1,3 % chacun). L'incidence des EIG a été de 12,0 % (\geq 3 patients) comprenant hypertension pulmonaire (3,6 %), insuffisance cardiaque (1,5 %) et pneumonie (0,8 %). Seize décès (4,1 %) ont été rapportés. Aucun des décès n'était lié au tadalafil.

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Des doses uniques allant jusqu'à 500 mg ont été administrées à des sujets en bonne santé, et des doses quotidiennes multiples allant jusqu'à 100 mg ont été administrées à des patients atteints de dysfonction érectile. Les effets indésirables étaient similaires à ceux observés aux doses plus faibles. En cas de surdosage, des mesures de soutien standard devront être mises en place, au besoin. L'élimination du tadalafil par hémodialyse est négligeable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Le tadalafil est un inhibiteur réversible puissant et sélectif de la phosphodiésterase de type 5 (PDE5), enzyme spécifique responsable de la dégradation de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc).

Dysfonction érectile et hypertrophie bénigne de la prostate

Lorsque la stimulation sexuelle provoque la libération locale de monoxyde d'azote, l'inhibition de la PDE5 par le tadalafil entraîne une augmentation des taux de GMPc dans les corps caverneux. Ceci entraîne un relâchement des muscles lisses et l'afflux de sang dans les tissus péniens, produisant ainsi une érection. Le tadalafil n'a pas d'effet dans le traitement de la dysfonction érectile en l'absence d'une stimulation sexuelle.

L'effet de l'inhibition de la PDE5 sur la concentration de GMPc dans les 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, ce qui pourrait constituer le mécanisme via lequel les symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate sont atténués. Ces effets vasculaires peuvent être complétés par l'inhibition de l'activité nerveuse afférente de la vessie et le relâchement des muscles lisses de la prostate et de la vessie.

Hypertension artérielle pulmonaire

L'hypertension artérielle pulmonaire est associée à une altération de la libération de monoxyde d'azote par l'endothélium vasculaire et à une réduction consécutive des concentrations de GMPc dans les muscles lisses des vaisseaux pulmonaires. La PDE5 est la phosphodiésterase prédominante dans le système vasculaire pulmonaire. L'inhibition de la PDE5 par le tadalafil augmente les concentrations de GMPc, ce qui entraîne un relâchement des cellules musculaires lisses des vaisseaux pulmonaires et une vasodilatation du lit vasculaire pulmonaire.

Effets pharmacodynamiques

Les 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, les muscles lisses vasculaires et viscéraux, les muscles squelettiques, les plaquettes, les reins, les poumons et le cervelet. L'effet du tadalafil est plus puissant sur la PDE5 que sur les autres phosphodiesterases. Le tadalafil est > 10 000 fois plus puissant sur la PDE5 que sur la PDE1, la PDE2 et la PDE4, qui sont 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 impliquée dans la contractilité cardiaque. En outre, le 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. Le tadalafil est également > 10 000 fois plus puissant sur la PDE5 que sur les enzymes PDE7 à PDE10.

Efficacité et sécurité cliniques

Dysfonction érectile

Trois études cliniques ont été menées chez 1 054 patients à leur domicile pour définir la période de réponse au tadalafil à la demande. Le tadalafil améliore de manière statistiquement significative la dysérection et la capacité à avoir des rapports sexuels aboutis jusqu'à 36 heures après l'administration, ainsi que la capacité des patients à avoir et garder des érections suffisamment longtemps pour des rapports sexuels aboutis, par rapport au placebo, dès la 16^e minute qui suit l'administration du médicament.

Le tadalafil a été évalué dans le cadre de 16 études cliniques à des doses à la demande variant de 2 à 100 mg chez 3 250 patients, incluant des patients atteints de dysfonction érectile de sévérités diverses (légère, modérée, sévère), d'étiologies variées, d'âges divers (intervalle 21-86 ans) et d'origines ethniques différentes. La plupart des patients avaient rapporté une dysfonction érectile d'une durée d'au moins 1 an. Dans les études menées sur des populations générales où l'efficacité était le critère principal, 81 % des patients ont rapporté que le tadalafil améliorait leurs érections contre 35 % avec le placebo. De même, les patients atteints de dysfonction érectile, quelle que soit la catégorie de sévérité, ont rapporté une amélioration de leurs érections sous tadalafil (86 %, 83 % et 72 % respectivement pour les formes légères, modérées et sévères, contre 45 %, 42 % et 19 % avec le placebo). Dans les études où l'efficacité était le critère principal, 75 % des tentatives de rapport sexuel ont été fructueuses chez les patients traités par tadalafil, contre 32 % sous placebo.

Pour l'évaluation du tadalafil aux doses de 2,5, 5 et 10 mg en prise quotidienne, 3 études cliniques ont été initialement menées chez 853 patients d'âges variés (intervalle 21-82 ans) et d'origines ethniques différentes, qui présentaient une dysfonction érectile de sévérités diverses (légère, modérée, sévère) et d'étiologies variées. Dans les deux études à critère principal d'efficacité menées au sein de populations générales, la proportion moyenne par sujet de tentatives fructueuses de rapport sexuel était de 57 et 67 % sous tadalafil 5 mg, de 50 % sous tadalafil 2,5 mg contre 31 % et 37 % sous placebo. Dans l'étude menée chez des patients atteints de dysfonction érectile secondaire à un diabète, la proportion moyenne par sujet de tentatives fructueuses était de 41 et 46 % respectivement sous tadalafil 5 mg et 2,5 mg, contre 28 % sous placebo. La plupart des patients de ces trois études étaient répondeurs à un précédent traitement à la demande avec des inhibiteurs de la PDE5. Dans une étude ultérieure, 217 patients naïfs de tout traitement par inhibiteurs de la PDE5 ont été randomisés au tadalafil 5 mg une fois par jour versus placebo. La proportion moyenne par sujet de tentatives fructueuses de rapport sexuel était de 68 % pour les patients sous tadalafil contre 52 % pour les patients sous placebo.

Hypertrophie bénigne de la prostate

Le tadalafil a été évalué dans le cadre de 4 études cliniques d'une durée de 12 semaines ayant recruté plus de 1 500 patients présentant des signes et symptômes d'hypertrophie bénigne de la prostate. L'amélioration du score IPSS (*International Prostate Symptom Score*) total avec le tadalafil 5 mg dans

les quatre études étaient de -4,8, -5,6, -6,1 et -6,3 contre -2,2, -3,6, -3,8 et -4,2 avec le placebo. Ces améliorations du score IPSS total sont apparues dès la première semaine. Dans l'une de ces études, qui comprenait également l'administration de tamsulosine 0,4 mg comme comparateur actif, l'amélioration du score IPSS total avec le tadalafil 5 mg, avec la tamsulosine et avec le placebo était respectivement de -6,3, -5,7 et -4,2.

Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les adultes

Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo a été menée chez 405 patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire. Les traitements de fond autorisés comprenaient : bosentan (dose d'entretien stable jusqu'à 125 mg deux fois par jour) et anticoagulothérapie au long cours, digoxine, diurétiques et oxygène. Plus de la moitié (53,3 %) des patients de l'étude recevaient un traitement concomitant par bosentan.

Les patients ont été randomisés dans un des cinq groupes de traitement (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg ou placebo). Les patients étaient âgés d'au moins 12 ans et présentaient un diagnostic d'HTAP idiopathique, d'HTAP associée à une connectivite, à l'utilisation d'anorexigènes, à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), à une communication inter-auriculaire ou à une correction chirurgicale depuis au moins 1 an d'un shunt gauche-droit congénital (par exemple, communication interventriculaire, persistance du canal artériel). L'âge moyen de tous les patients était de 54 ans (intervalle de 14 à 90 ans) avec une majorité de patients caucasiens (80,5 %) et féminins (78,3 %). Les étiologies de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) étaient essentiellement idiopathiques (61,0 %) et associées à une connectivite (23,5 %). La majorité des patients étaient en classe fonctionnelle III (65,2 %) ou II (32,1 %) selon la classification de l'OMS. La distance de marche moyenne parcourue en 6 minutes au moment initial était de 343,6 mètres.

Le critère d'efficacité principal était la variation par rapport au moment initial de la distance de marche parcourue en 6 minutes à la semaine 16. Seul le tadalafil 40 mg a atteint le niveau de significativité défini par le protocole, avec une augmentation médiane ajustée en fonction du placebo de la distance de marche parcourue en 6 minutes de 26 mètres ($p=0,0004$; IC à 95 % : 9,5 – 44,0 ; méthode pré-spécifiée de Hodges-Lehman) (moyenne 33 mètres, IC à 95 % : 15,2 – 50,3). L'amélioration de la distance de marche s'est manifestée à partir de 8 semaines de traitement. Une amélioration significative ($p<0,01$) de la distance de marche parcourue en 6 minutes a été démontrée à la semaine 12 lorsqu'il était demandé aux patients de retarder la prise du médicament expérimental afin de refléter la concentration résiduelle (minimale) de substance active. Les résultats étaient généralement uniformes au sein des sous-groupes en fonction de l'âge, du sexe, de l'étiologie de l'HTAP, de la classe fonctionnelle OMS au moment initial et de la distance de marche parcourue en 6 minutes au moment initial. L'augmentation médiane ajustée en fonction du placebo de la distance de marche parcourue en 6 minutes était de 17 mètres ($p=0,09$; IC à 95 % : -7,1 – 43,0 ; méthode pré-spécifiée de Hodges-Lehman) (moyenne de 23 mètres, IC à 95 % : -2,4 – 47,8) chez les patients recevant le tadalafil 40 mg en association avec leur traitement concomitant par bosentan ($n=39$), et elle était de 39 mètres ($p<0,01$; IC à 95 % : 13,0 – 66,0) ; méthode pré-spécifiée de Hodges-Lehman) (moyenne de 44 mètres, IC à 95 % : [19,7 – 69,0]) chez les patients recevant le tadalafil 40 mg seul ($n=37$).

La proportion de patients présentant une amélioration de la classe fonctionnelle OMS à la semaine 16 était similaire dans le groupe tadalafil 40 mg et dans le groupe placebo (23 % versus 21 %).

L'incidence d'aggravation clinique à la semaine 16 était moins importante chez les patients traités par tadalafil 40 mg (5 % ; 4 patients sur 79) que dans le groupe placebo (16 % ; 13 patients sur 82). Les variations du score de dyspnée de Borg étaient faibles et non significatives à la fois dans le groupe placebo et dans le groupe tadalafil 40 mg.

De plus, des améliorations ont été observées avec le tadalafil 40 mg par rapport au placebo, en ce qui concerne les items du SF-36 comme le fonctionnement physique, le rôle physique, la douleur corporelle, la santé générale, la vitalité et le fonctionnement social. Aucune amélioration n'a été

observée concernant le rôle émotionnel et la santé mentale, qui sont d'autres items du SF-36. Des améliorations ont été observées avec le tadalafil 40 mg par rapport au placebo, au niveau des indices américains et britanniques de l'EuroQol (EQ-5D), comme la mobilité, l'autonomie de la personne, les activités courantes, les douleurs/gênes, l'anxiété/dépression, ainsi qu'au niveau de l'échelle visuelle analogue (EVA).

Des examens de l'hémodynamique cardio-pulmonaire ont été réalisés chez 93 patients. Le tadalafil 40 mg a augmenté le débit cardiaque (0,6 l/min) et a réduit la pression artérielle pulmonaire (-4,3 mmHg) et la résistance vasculaire pulmonaire (-209 dyn.s/cm⁵) par rapport à l'état initial ($p < 0,05$). Cependant, des analyses post-hoc ont démontré que les changements par rapport à l'état initial des paramètres hémodynamiques cardio-pulmonaires du groupe traité par le tadalafil 40 mg n'étaient pas significativement différents de ceux du groupe traité par le placebo.

Traitement à long terme

357 patients inclus dans l'étude contre placebo ont participé à l'étude d'extension à long terme. Parmi eux, 311 patients avaient été traités par le tadalafil pendant au moins 6 mois et 293 pendant 1 an (exposition médiane de 365 jours ; intervalle allant de 2 jours à 415 jours). Pour les patients chez lesquels des données étaient disponibles, le taux de survie à 1 an était de 96,4 %. De plus, la distance de marche parcourue en 6 minutes et le niveau de la classe fonctionnelle OMS sont stables chez les patients traités par le tadalafil pendant 1 an.

Le tadalafil 20 mg administré à des sujets sains n'a entraîné aucune différence significative par rapport au placebo dans le cadre de la pression artérielle systolique et diastolique en position allongée (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), ni significativement modifié la fréquence cardiaque.

Dans une étude destinée à évaluer 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 teintes de Farnsworth-Munsell. Ce résultat est compatible avec la faible affinité du tadalafil pour la PDE6 par rapport à la PDE5. Au cours de tous les essais cliniques, les modifications de vision des couleurs ont été rarement rapportées (< 0,1 %).

Trois essais ont été conduits chez des hommes pour évaluer l'effet potentiel du tadalafil 10 mg (une étude de 6 mois) et 20 mg (une étude de 6 mois et une de 9 mois), administré quotidiennement, sur la spermatogenèse. Dans deux de ces essais, une diminution du nombre des spermatozoïdes ainsi qu'une diminution de la concentration en sperme ont été observées, en relation avec le traitement par tadalafil mais dont la pertinence clinique est peu probable. Ces effets n'ont pas été associés à la modification d'autres paramètres tels que la motilité et la morphologie des spermatozoïdes, ainsi que le taux de FSH (hormone de stimulation folliculaire).

Population pédiatrique

Population pédiatrique présentant une hypertension artérielle pulmonaire

Un total de 35 patients pédiatriques présentant une HTAP âgés de 6 à < 18 ans ont été traités dans une étude complémentaire (en association à l'antagoniste du récepteur de l'endothéline utilisé par le patient) de 2 périodes (H6D-MC-LVHV) afin d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique du tadalafil. Dans la période de 6 mois en double aveugle (période 1), 17 patients ont reçu le tadalafil et 18 patients ont reçu le placebo.

La dose de tadalafil a été administrée en fonction du poids du patient lors de la visite de sélection. La majorité des patients (25 [71,4 %]) pesait ≥ 40 kg et a reçu une dose de 40 mg. Les patients restant (10 [28,6 %]) pesaient ≥ 25 kg à < 40 kg et ont reçu 20 mg. L'étude a inclus 16 patients de sexe masculin et 19 de sexe féminin. L'âge médian de la population globale était de 14,2 ans (de 6,2 à 17,9 ans).

Aucun patient de < 6 ans n'a été inclus dans l'étude. Les étiologies de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) étaient essentiellement l'HTAP idiopathique (74,3 %) et l'HTAP associée à une hypertension pulmonaire persistante ou récurrente après réparation d'une anastomose systémico-pulmonaire congénitale (25,7 %). La majorité des patients étaient en classe fonctionnelle II selon la classification de l'OMS (80 %).

L'objectif principal de la période 1 était d'évaluer l'efficacité du tadalafil en comparaison au placebo en termes d'amélioration de la distance de marche parcourue en 6 minutes entre l'état initial et la semaine 24, évaluée chez des patients de ≥ 6 à < 18 ans étant en mesure de passer le test de marche sur 6 minutes. Pour l'analyse principale (modèle mixte à mesures répétées (MMRM)), la variation moyenne (erreur standard : ES) de la distance de marche parcourue en 6 minutes entre l'état initial et la semaine 24 (méthode des moindres carrés) était de 60 mètres (ES : 20,4) pour le tadalafil et de 37 mètres (ES : 20,8) pour le placebo.

De plus, chez les patients pédiatriques âgés de ≥ 2 ans à < 18 ans présentant une HTAP, un modèle exposition-réponse a été utilisé pour prédire la distance de marche parcourue en 6 minutes sur la base de l'exposition pédiatrique après des doses quotidiennes de 20 ou 40 mg estimées avec un modèle de pharmacocinétique de population et un modèle exposition-réponse adapté à l'adulte (H6D-MC-LVGY). Le modèle a démontré la similarité entre la réponse prédite par le modèle et la distance de marche parcourue en 6 minutes effectivement observée chez les patients pédiatriques âgés de 6 à < 18 ans de l'étude H6D-MC-LVHV.

Il n'y a eu aucun cas confirmé d'aggravation clinique dans les deux groupes de traitement pendant la période 1. La proportion de patients avec amélioration de la classe fonctionnelle selon la classification de l'OMS entre l'état initial et la semaine 24 a été de 40 % dans le groupe tadalafil contre 20 % dans le groupe placebo. De plus, une tendance en faveur d'une efficacité potentielle dans le groupe tadalafil par rapport au groupe placebo a aussi été observée sur des mesures comme le NT-Pro-BNP (différence entre les traitements : -127,4, IC 95 %, -247,05 à -7,80), les paramètres échocardiographiques (TAPSE : différence entre les traitements 0,43, IC 95 %, 0,14 à 0,71 ; index d'éjection du ventricule gauche en systole : différence entre les traitements -0,40, IC 95 %, -0,87 à 0,07 ; index d'éjection du ventricule gauche en diastole : différence entre les traitements -0,17, IC 95 %, -0,43 à 0,09 ; épanchement péricardique (2 cas rapportés dans le groupe placebo et aucun dans le groupe tadalafil) et l'échelle CGI-I (amélioration dans le groupe tadalafil 64,3 %, dans le groupe placebo 46,7 %).

Données de l'extension à long terme

Un total de 32 patients de l'étude contrôlée contre placebo (H6D-MC-LVHV) a été inclus dans la phase d'extension en ouvert de 2 ans (période 2) pendant laquelle tous les patients ont reçu le tadalafil à une dose adaptée en fonction de leur poids de cohorte. L'objectif principal de la période 2 était d'évaluer la sécurité à long terme du tadalafil.

Un total de 26 patients a terminé le suivi, période pendant laquelle aucun nouveau signal de sécurité n'a été rapporté. Une aggravation de l'état clinique est survenue chez 5 patients : apparition de syncopes chez 1 patient, augmentation de la dose d'antagoniste du récepteur de l'endothéline chez 2 patients, ajout d'un nouveau traitement concomitant spécifique de l'HTAP chez 1 patient et hospitalisation pour progression de l'HTAP chez 1 patient. La classe fonctionnelle selon la classification de l'OMS a été maintenue ou améliorée à la fin de la période 2 chez la majorité des patients.

Effets pharmacodynamiques chez les enfants de < 6 ans

Compte tenu des données limitées en termes de mesures pharmacodynamiques et de l'absence de critère d'évaluation clinique adapté et approuvé chez les enfants de moins de 6 ans, l'efficacité est extrapolée dans cette population sur la base des expositions aux doses efficaces chez l'adulte.

La posologie et l'efficacité du tadalafil n'ont pas été établies pour les enfants de moins de 2 ans.

Myopathie de Duchenne

Une seule étude a été réalisée chez des patients pédiatriques présentant une myopathie de Duchenne et aucune preuve d'efficacité n'a été observée. L'étude randomisée en 3 groupes parallèles, et menée en double aveugle contre placebo, a recruté 331 garçons âgés entre 7 et 14 ans atteints de myopathie de Duchenne et recevant un traitement par corticostéroïdes en concomitance. L'étude comportait une période de 48 semaines, menée en double-aveugle, pendant laquelle les patients ont été randomisés pour recevoir quotidiennement du tadalafil (0,3 mg/kg ou 0,6 mg/kg) ou un placebo. Le tadalafil n'a mis en évidence aucune efficacité en termes de ralentissement du déclin de la capacité à se déplacer, tel que cela a été mesuré par la distance de marche parcourue en 6 minutes qui était le critère primaire. La variation moyenne de la TM6 à 48 semaines de traitement (méthode des moindres carrés) était de -51,0 mètres (m) dans le groupe traité par le placebo, comparé à -64,7 m dans le groupe traité par le tadalafil à des doses de 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) et -59,1 m dans le groupe traité par le tadalafil à des doses de 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). De plus, aucune efficacité n'a été mise en évidence suite aux analyses secondaires réalisées dans le cadre de cette étude. Les résultats relatifs à l'innocuité globale dans cette étude étaient généralement cohérents avec le profil d'innocuité 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 différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant le tadalafil 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 facilement absorbé après administration orale, et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne observée est atteinte après une durée médiane de 4 heures après l'administration. Les études pharmacocinétiques ont démontré la bioéquivalence des comprimés et de la suspension buvable de tadalafil en s'appuyant sur l'AUC (0- ∞). La biodisponibilité absolue du tadalafil après administration orale n'a pas été déterminée.

La vitesse et le degré d'absorption des comprimés de tadalafil ne sont pas influencés par l'alimentation ; par conséquent, le tadalafil peut être pris avec ou sans aliments. L'effet de l'alimentation sur la vitesse et le degré d'absorption de la suspension buvable n'a pas été étudié ; par conséquent, la suspension buvable de tadalafil doit être prise à jeun, au moins 1h avant ou 2h après le repas. L'heure d'administration (matin ou soir après administration d'une dose unique de 10 mg) n'a pas eu d'effets cliniquement significatifs sur la vitesse et le degré d'absorption. Chez les enfants, le tadalafil a été administré lors d'essais cliniques et de pharmacovigilance sans tenir compte de l'alimentation et aucun problème de sécurité n'a été observé.

Distribution

Le volume de distribution moyen est d'environ 77 L à l'état d'équilibre, ce qui suggère que le tadalafil est distribué dans les tissus. Aux concentrations thérapeutiques, le tadalafil est lié à 94 % aux protéines plasmatiques.

La liaison aux protéines n'est pas influencée par une insuffisance rénale.

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

Biotransformation

Le tadalafil est essentiellement métabolisé par l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 (CYP). Le principal métabolite circulant est le méthylcatéchol glucuronide. Ce métabolite est au moins 13 000 fois moins puissant que le tadalafil sur la PDE5. En conséquence, on ne s'attend pas à ce que ce métabolite soit cliniquement actif aux concentrations observées.

Élimination

La clairance moyenne du tadalafil après administration orale est de 3,4 L/h à l'état d'équilibre et la demi-vie terminale moyenne est de 16 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 (ASC) au tadalafil augmente proportionnellement à la dose chez les sujets en bonne santé. Entre 20 mg et 40 mg, on observe une augmentation de l'exposition inférieure à l'augmentation proportionnelle. Lors d'une administration quotidienne de tadalafil à 20 mg et 40 mg, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 5 jours, et l'exposition est approximativement 1,5 fois supérieure à celle obtenue après l'administration d'une dose unique.

Pharmacocinétique de population

La pharmacocinétique établie selon une approche de population chez les patients atteints de dysfonction érectile est similaire à celle observée chez les sujets non atteints de dysfonction érectile.

Chez les patients souffrant d'hypertension pulmonaire et ne recevant pas de traitement concomitant par bosentan, l'exposition moyenne au tadalafil à l'état d'équilibre après une dose de 40 mg était de 26 % supérieure à celle des volontaires en bonne santé. Il n'y avait pas de différences cliniquement significatives du point de vue de la C_{max} en comparaison avec les volontaires en bonne santé. Ces résultats suggèrent que la clairance du tadalafil est plus faible chez les patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire que chez les volontaires en bonne santé.

Populations particulières

Personnes âgées

Les sujets âgés (65 ans ou plus) en bonne santé présentaient une clairance du tadalafil après administration orale plus faible, entraînant une exposition (ASC) de 25 % supérieure à celle des sujets en bonne santé âgés de 19 à 45 ans après une dose de 10 mg. Cet effet de l'âge n'est pas cliniquement significatif et ne justifie pas un ajustement posologique.

Insuffisance rénale

Dans les études de pharmacologie clinique, utilisant une dose unique de tadalafil (5 mg à 20 mg), l'exposition (ASC) au tadalafil était approximativement doublée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 51 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 31 à 50 ml/min), ainsi que chez les sujets présentant une insuffisance rénale terminale sous dialyse. Chez les patients hémodialysés, la C_{max} était de 41 % supérieure à celle observée chez les sujets en bonne santé. L'élimination du tadalafil par hémodialyse est négligeable.

En raison de l'augmentation de l'exposition (ASC) au tadalafil, de l'expérience clinique limitée et de l'impossibilité de modifier la clairance par une dialyse, le tadalafil n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

L'exposition (ASC) au tadalafil chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère et modérée (classes A et B de Child-Pugh) est comparable à l'exposition observée chez les sujets en bonne santé après administration d'une dose de 10 mg.

Les données cliniques relatives à l'innocuité du tadalafil chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Classe C de Child-Pugh) sont limitées. Le médecin prescripteur devra procéder à une évaluation individuelle minutieuse du rapport bénéfice/risque en cas de prescription de tadalafil. Aucune donnée n'est disponible sur l'administration de tadalafil à des doses supérieures à 10 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Aucune donnée n'est disponible sur l'administration de tadalafil en prise quotidienne chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Les patients atteints de cirrhose hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) n'ont pas été étudiés ; par conséquent, l'administration de tadalafil n'est pas recommandée chez ces patients.

Patients diabétiques

L'exposition (ASC) au tadalafil chez les patients diabétiques était d'environ 19 % inférieure à la valeur de l'ASC chez les sujets en bonne santé après une dose de 10 mg. Cette différence d'exposition ne justifie pas un ajustement posologique.

Race (ethnie)

Les études de pharmacocinétique ont inclus des sujets et des patients issus de groupes ethniques différents, et aucune différence du point de vue de l'exposition typique au tadalafil n'a été identifiée. Aucun ajustement posologique n'est justifié.

Sexe

Aucune différence cliniquement significative du point de vue de l'exposition n'a été observée entre les sujets féminins et masculins suite à l'administration de doses uniques et multiples de tadalafil. Aucun ajustement posologique n'est justifié.

Population pédiatrique

En s'appuyant sur des données obtenues pour 36 patients pédiatriques présentant une HTAP âgés de 2 à < 18 ans, le poids corporel n'a pas eu d'impact sur la clairance du tadalafil. Les valeurs d'AUC dans tous les groupes de poids pédiatriques sont similaires à celles obtenues chez les patients adultes à la même dose. Il a été démontré que le poids corporel est prédictif du pic d'exposition chez les enfants. De ce fait, la dose est de 20 mg par jour pour les patients pédiatriques âgés de ≥ 2 ans et pesant < 40 kg et ainsi, la C_{\max} devrait être similaire à celle des patients pédiatriques pesant ≥ 40 kg prenant 40 mg par jour. Le T_{\max} des comprimés a été estimé à environ 4 heures et est indépendant du poids corporel. D'après les estimations, les valeurs de demi-vie du tadalafil vont de 13,6 à 24,2 heures pour une plage de 10 à 80 kg de poids corporel et il n'y a pas eu de différences cliniquement pertinentes.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Aucun signe de tératogénicité, d'embryotoxicité ou de fœtotoxicité n'a été observé chez le rat ou la souris recevant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour de tadalafil. Dans une étude sur développement prénatal et postnatal effectuée chez le rat, la dose sans effet était de 30 mg/kg/jour. Chez la rate gestante, l'ASC pour la substance active libre calculée à cette dose était environ 18 fois plus élevée par rapport à l'ASC chez l'homme à une dose de 20 mg.

Aucune altération de la fertilité n'a été observée chez les rats mâles et femelles. Chez des chiens ayant reçu du tadalafil quotidiennement pendant 6 à 12 mois à des doses de 25 mg/kg/jour (entraînant une exposition au moins 3 fois supérieure [intervalle de 3,7 à 18,6] à celle observée chez l'homme recevant une dose unique de 20 mg) et plus, 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 :

Lactose monohydraté
Laurylsulfate de sodium
Povidone K-12
Crospovidone (type B)
Fumarate de stéaryle sodique

Pelliculage :

Alcool polyvinylique (E 1203)
Macrogol 3350 (E 1521)
Dioxyde de titane (E 171)
Talc
Oxyde de fer jaune (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2,5 mg comprimés pelliculés (plaquettes en Aluminium/OPA/aluminium/PVC ou en PVC/ACLAR/PVdC/PVC KPMAX-aluminium):
2 ans

2,5 mg comprimés pelliculés (plaquettes en PVC/ACLAR/PVC-aluminium) :
3 ans

5 mg, 10 mg et 20 mg comprimés pelliculés (plaquettes en Aluminium/OPA/aluminium/PVC ou en PVC/ACLAR/PVC-aluminium ou en PVC/ACLAR/PVdC/PVC KPMAX-aluminium ou en PVC/ PVdC-aluminium):
3 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 sont conditionnés dans des plaquettes en Aluminium/OPA/aluminium/PVC ou dans des plaquettes en PVC/ACLAR/PVC-aluminium ou dans des plaquettes en PVC/ACLAR/PVdC/PVC KPMAX-aluminium ou dans des plaquettes en PVC/ PVdC-aluminium (uniquement pour les comprimés pelliculés de 5 mg, 10 mg et 20 mg) et insérés dans une boîte.

Présentations :

Tadalafil Sandoz 2,5 mg comprimés pelliculés
28x1 comprimés pelliculés

Tadalafil Sandoz 5 mg comprimés pelliculés
14x1, 24x1, 28x1, 84x1 comprimés pelliculés

Tadalafil Sandoz 10 mg comprimés pelliculés

4x1, 12x1, 24x1 comprimés pelliculés

Tadalafil Sandoz 20 mg comprimés pelliculés

4x1, 8x1, 12x1, 24x1, 56x1 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 MARCHÉ

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Tadalafil Sandoz 2,5 mg:

BE662771: plaquette en Alu/OPA/alu/PVC

BE503404: plaquette en PVC/ACLAR/PVC-alu ; plaquette en PVC/ACLAR/PVdC/PVC KPMAX-alu

Tadalafil Sandoz 5 mg:

BE662772: plaquette en Alu/OPA/alu/PVC

BE503413: plaquette en PVC/ACLAR/PVC-alu ; plaquette en PVC/ACLAR/PVdC/PVC KPMAX-
alu ; plaquette en PVC/ PVdC-alu

Tadalafil Sandoz 10 mg:

BE662773: plaquette en Alu/OPA/alu/PVC

BE503422: plaquette en PVC/ACLAR/PVC-alu ; plaquette en PVC/ACLAR/PVdC/PVC KPMAX-
alu ; plaquette en PVC/ PVdC-alu

Tadalafil Sandoz 20 mg:

BE662774: plaquette en Alu/OPA/alu/PVC

BE503431: plaquette en PVC/ACLAR/PVC-alu ; plaquette en PVC/ACLAR/PVdC/PVC KPMAX-
alu ; plaquette en PVC/ PVdC-alu

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

Date de première autorisation : 7 décembre 2016

Date de dernier renouvellement : 15 avril 2021

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 05/2024