

ERECTAD-20

(Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

ERECTAD-20

(Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

1.1 Nom du produit : ERECTAD-20 (TADALFIL COMPRIMÉS USP 20 MG)

Nom de marque : ERECTAD-20

Nom générique : Tadalafil Comprimés USP 20 mg

1.2 Dosage : 20 mg /comprimé.

1.3 Forme posologique : Comprimé (dose orale solide)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

2.1 Déclaration qualitative :

Chaque comprimé pelliculé contient :

Tadalafil USP20 mg

Excipients..... QS

Couleur : Jaune Oxyde de fer et dioxyde de titane

Durée de conservation : 36 mois

Taille du lot : 100 000 comprimés

S. Non	Nom des ingrédients	Caractéristiques	Qté/dose unitaire (en mg)	Qté/lot (en kg)	Utiliser
1.	Tadalafil	USP	20.0*	2.000*	Actif
2.	Cellulose microcristalline	BP	81,67	8.167	Diluant
3.	Lactose	BP	71,68	7.168	Diluant
4.	Amidon de maïs	BP	81,75	8.175	Liant
5.	Eau purifiée#	BP	QS	QS	Solvant
6.	Talc purifié	BP	13.5	1.350	Lubrifiant
7.	Stéarate de magnésium	BP	7.0	0,7	Lubrifiant
8.	Carmellose sodique croisée	BP	14.0	1.400	Désintégrant
9.	Dioxyde de silicium colloïdal	BP	6.0	0,6	Planeur
10.	Glycolate d'amidon sodique	BP	7.5	0,75	Désintégrant

Matériau de revêtement

ERECTAD-20 (Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

11.	Oxyde de fer jaune	IH	0,1	0,01	Agent colorant
12.	Dioxyde de titane	BP	0,6	0,06	Agent colorant
13.	HPMC	BP	2.2	0,22	Agent filmogène
14.	PEG-6000	USP	1.0	0,1	Plastifiant
15.	Alcool isopropylique#	BP	QS	QS	Solvant de revêtement
16.	Chlorure de méthylène#	BP	QS	QS	Solvant de revêtement

*Quantité calculée sur la base d'un dosage à 100 % et d'une LOD à 0 %.

Non présent dans le produit final.

Dépassements : Néant

Abréviations:

USP : Pharmacopée des États-Unis, BP : Pharmacopée britannique

Description : Comprimés pelliculés de couleur jaune, en forme de losange, biconvexes.

Poids moyen. : 307 mg $\pm$ 7,5 %

3. FORME PHARMACEUTIQUE : Comprimé pelliculé (comprimé).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte.

Pour que le tadalafil soit efficace dans le traitement de la dysfonction érectile, une stimulation sexuelle est nécessaire.

Le tadalafil est indiqué chez l'adulte dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) classée en classe fonctionnelle II et III de l'OMS, pour améliorer la capacité d'exercice (voir rubrique 5.1).

L'efficacité a été démontrée dans l'HTAP idiopathique (HTAP) et dans l'HTAP liée à une collagénose vasculaire.

4.2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Posologie

Dysfonction érectile chez les hommes adultes

ERECTAD-20

(Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

En général, la dose recommandée est de 10 mg prise avant l'activité sexuelle prévue et avec ou sans nourriture.

Chez les patients chez qui le tadalafil 10 mg ne produit pas d'effet satisfaisant, il est possible d'essayer la dose de 20 mg. Elle peut être prise au moins 30 minutes avant l'activité sexuelle. La fréquence maximale de la dose est d'une fois par jour.

Le tadalafil 10 mg et 20 mg est destiné à être utilisé avant une activité sexuelle prévue et n'est pas recommandé pour une utilisation quotidienne continue.

Chez les patients qui prévoient une utilisation fréquente de tadalafil (c'est-à-dire au moins deux fois par semaine), un schéma posologique une fois par jour avec les doses les plus faibles de tadalafil pourrait être considéré comme approprié, en fonction du choix du patient et du jugement du médecin.

Chez ces patients, la dose recommandée est de 5 mg une fois par jour à peu près 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 du régime quotidien doit être réévaluée périodiquement.

Hypertension artérielle pulmonaire

Le traitement ne doit être initié et surveillé que par un médecin expérimenté dans le traitement de l'HTAP.

Posologie

La dose recommandée est de 40 mg (2 x 20 mg) prise une fois par jour avec ou sans nourriture.

Populations particulières

Patients âgés

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

Insuffisance rénale

Hommes adultes souffrant de dysfonction érectile : aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, la dose maximale recommandée est de 10 mg.

L'administration d'une dose quotidienne de tadalafil n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Hypertension artérielle pulmonaire : chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, une dose 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.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, l'utilisation du tadalafil n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

ERECTAD-20

(Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

Insuffisance hépatique

Hommes adultes atteints de dysfonction érectile : pour le traitement de la dysfonction érectile par tadalafil à la demande, la dose recommandée de tadalafil est de 10 mg à prendre avant l'activité sexuelle prévue et avec ou sans nourriture. Les données cliniques sur la sécurité d'emploi du tadalafil chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sont limitées ; en cas de prescription, le médecin prescripteur doit procéder à une évaluation individuelle minutieuse du rapport bénéfice/risque. Il n'existe pas de données disponibles sur l'administration de doses supérieures à 10 mg de tadalafil à des patients présentant une insuffisance hépatique. L'administration d'une dose quotidienne pour le traitement de la dysfonction érectile n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique ; par conséquent, en cas de prescription, le médecin prescripteur doit procéder à une évaluation individuelle minutieuse du rapport bénéfice/risque (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Hypertension artérielle pulmonaire : en raison de l'expérience clinique limitée chez les patients atteints de cirrhose hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh), après des doses uniques de 10 mg, une dose initiale de 20 mg une fois par jour peut être envisagée.

Si le tadalafil est prescrit, une évaluation individuelle minutieuse du rapport bénéfice/risque doit être effectuée par le médecin prescripteur.

Les patients atteints de cirrhose hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) n'ont pas été étudiés et, par conséquent, l'administration de tadalafil n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Hommes diabétiques

Hommes adultes souffrant de dysfonction érectile : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients diabétiques.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation pertinente du tadalafil dans la population pédiatrique en ce qui concerne le traitement de la dysfonction érectile.

La sécurité et l'efficacité du tadalafil dans la population pédiatrique n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1.

Mode d'administration

Le tadalafil est destiné à un usage oral.

4.3 CONTRE-INDICATIONS

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

ERECTAD-20

(Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

Des études cliniques ont montré que le tadalafil augmentait les effets hypotenseurs des nitrates. On pense que cela résulte des effets combinés des nitrates et du tadalafil sur la voie de l'oxyde nitrique/GMPc.

Par conséquent, l'administration de tadalafil aux patients qui utilisent une forme quelconque de nitrate organique est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

Le tadalafil ne doit pas être utilisé chez les hommes souffrant d'une maladie cardiaque pour lesquels l'activité sexuelle est déconseillée.

Les médecins doivent tenir compte du risque cardiaque potentiel lié à l'activité sexuelle chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire préexistante.

Les groupes suivants de patients atteints de maladies cardiovasculaires n'ont pas été inclus dans les essais cliniques et l'utilisation du tadalafil est donc contre-indiquée :

- patients ayant eu un infarctus du myocarde au cours des 90 derniers jours,
- les patients souffrant d'angine instable ou d'angine survenant lors des rapports sexuels,
- patients présentant une insuffisance cardiaque de classe 2 ou supérieure selon la New York Heart Association au cours des 6 derniers mois,
- patients présentant des arythmies non contrôlées, une hypotension (< 90/50 mm Hg) ou une hypertension non contrôlée,
- patients ayant subi 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 en raison d'une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), que cet épisode soit lié ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la PDE5 (voir rubrique 4.4).

La co-administration d'inhibiteurs de la PDE5, y compris le tadalafil, avec des stimulateurs de la guanylate cyclase, tels que le riociguat, est contre-indiquée car elle peut potentiellement entraîner une hypotension symptomatique (voir rubrique 4.5).

4.4 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS SPÉCIALES D'EMPLOI

Avant le traitement par tadalafil

Une anamnèse médicale et un examen physique doivent être effectués pour diagnostiquer la dysfonction érectile et déterminer les causes sous-jacentes potentielles, avant d'envisager un traitement pharmacologique.

Avant d'initier un traitement pour dysfonction érectile, les médecins doivent tenir compte de l'état cardiovasculaire de leurs patients, car l'activité sexuelle comporte un certain risque cardiaque. Le tadalafil possède des propriétés vasodilatatrices, entraînant une diminution légère et transitoire de la

ERECTAD-20

(Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

pression artérielle (voir rubrique 5.1) et potentialise ainsi 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 du traitement approprié suite à une évaluation médicale appropriée. On ne sait pas si le tadalafil est efficace chez les patients ayant subi une chirurgie pelvienne ou une prostatectomie radicale sans préservation des nerfs.

Cardiovasculaire

Des événements cardiovasculaires graves, notamment infarctus du myocarde, mort subite d'origine cardiaque, angine de poitrine instable, arythmie ventriculaire, accident vasculaire cérébral, accidents ischémiques transitoires, douleurs thoraciques, palpitations et tachycardie, ont été rapportés après la commercialisation et/ou au cours des essais cliniques. La plupart des patients chez qui 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 combinaison de ces facteurs ou d'autres facteurs.

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

- Patients présentant une maladie cliniquement significative de la valve aortique et mitrale
- Patients présentant une constriction péricardique
- Patients atteints de cardiomyopathie restrictive ou congestive
- Patients présentant un dysfonctionnement ventriculaire gauche important
- Patients souffrant d'arythmies potentiellement mortelles
- Patients atteints d'une maladie coronarienne symptomatique
- Patients souffrant d'hypertension non contrôlée.

Comme il n'existe pas de données cliniques sur la sécurité du tadalafil chez ces patients, l'utilisation du tadalafil n'est pas recommandée.

Les vasodilatateurs pulmonaires peuvent aggraver significativement l'état cardiovasculaire des patients atteints de maladie veino -occlusive pulmonaire (MVO). En l'absence de données cliniques sur l'administration de tadalafil aux patients atteints de maladie veino -occlusive, l'administration de tadalafil à ces patients n'est pas recommandée. En cas d'apparition de signes d'œdème pulmonaire lors de l'administration de tadalafil, la possibilité d'une MVO associée doit être envisagée.

Le tadalafil possède des propriétés vasodilatatrices systémiques qui peuvent entraîner des baisses transitoires de la pression artérielle. Les médecins doivent soigneusement évaluer si leurs patients

ERECTAD-20

(Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

présentant certaines pathologies sous-jacentes, telles qu'une obstruction sévère de l'éjection ventriculaire gauche, une déplétion hydrique, une hypotension autonome ou des patients présentant une hypotension au repos, pourraient être affectés négativement par de tels effets vasodilatateurs.

Chez les patients prenant des alpha1-bloquants, l'administration concomitante de tadalafil peut entraîner une hypotension symptomatique chez certains patients (voir rubrique 4.5). L'association de tadalafil et de doxazosine n'est pas recommandée.

Vision

Des anomalies visuelles, notamment une chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC) et des cas de NOIAN ont été rapportés en lien avec la prise de tadalafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5. La plupart des cas de CRSC se sont résolus 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 après 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 informé qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, de baisse de l'acuité visuelle et/ou de distorsion visuelle, il doit arrêter de prendre du tadalafil et consulter immédiatement un médecin (voir rubrique 4.3). Les patients atteints de troubles rétiens dégénératifs héréditaires connus, notamment la rétinite pigmentaire, n'ont pas été inclus dans les études cliniques et l'utilisation chez ces patients n'est pas recommandée.

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

Insuffisance rénale et hépatique

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

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

Les patients atteints d'une cirrhose hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) n'ont pas été étudiés et, par conséquent, le dosage du tadalafil n'est pas recommandé.

Priapisme et déformation anatomique du pénis

ERECTAD-20

(Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

Les patients qui ont des érections qui durent 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 des tissus péniers et une perte permanente de puissance peuvent en résulter.

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

Utiliser avec les inhibiteurs du CYP3A4

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

La prudence est de mise lors de la prescription de tadalafil à des patients utilisant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, kétoconazole, itraconazole et érythromycine), car une augmentation de l'exposition au tadalafil (ASC) a été observée si les médicaments sont associés (voir rubrique 4.5).

Tadalafil et autres traitements contre la dysfonction érectile

La sécurité et l'efficacité des associations de tadalafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5 ou d'autres traitements contre la dysfonction érectile n'ont pas été étudiées. Les patients doivent être informés de ne pas prendre de tadalafil dans de telles associations.

Prostacycline et ses analogues

L'efficacité et la sécurité du tadalafil administré en association avec la prostacycline ou ses analogues n'ont pas été étudiées dans le cadre d'études cliniques contrôlées. Par conséquent, la prudence est recommandée en cas de co-administration.

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).

Lactose

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

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

ERECTAD-20

(Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

4.5 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

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

Effets d'autres substances sur le tadalafil

Inhibiteurs du cytochrome P450

Le tadalafil est principalement métabolisé par le CYP3A4. Un inhibiteur sélectif du CYP3A4, le kétoconazole (200 mg par jour), a augmenté l'exposition au tadalafil (10 mg) (ASC) de 2 fois et la C_{max} de 15 %, par rapport aux valeurs d'ASC et de C_{max} du tadalafil seul.

Le kétoconazole (400 mg par jour) a augmenté l'exposition au tadalafil (20 mg) (ASC) de 4 fois et la C_{max} de 22 %.

Inhibiteurs de protéase (par exemple 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 augmenté l'exposition (ASC) au tadalafil (20 mg) de 2 fois sans modification de la C_{max}. Le ritonavir (500 mg ou 600 mg deux fois par jour) a augmenté l'exposition à une dose unique de tadalafil (20 mg) (ASC) de 32 % et a diminué la C_{max} de 30 %.

Bien que les interactions spécifiques n'aient pas été étudiées, d'autres inhibiteurs de protéase, tels que le saquinavir, et d'autres inhibiteurs du CYP3A4, tels que l'érythromycine, la clarithromycine, l'itraconazole et le jus de pamplemousse, doivent être co-administrés avec prudence, car ils sont susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de tadalafil (voir rubrique 4.4).

Par conséquent, l'incidence des effets indésirables mentionnés dans la rubrique 4.8 pourrait être augmentée.

Transporteurs

Le rôle des transporteurs (par exemple la p-glycoprotéine) dans l'élimination du tadalafil n'est pas connu. Par conséquent, il existe un risque d'interactions médicamenteuses médiées par l'inhibition des transporteurs.

Inducteurs du cytochrome P450

Un inducteur du CYP3A4, la rifampicine, a réduit l'ASC du tadalafil de 88 %, par rapport aux valeurs de l'ASC du tadalafil seul (10 mg).

ERECTAD-20

(Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

Il est prévisible que cette exposition réduite diminue l'efficacité du tadalafil ; l'ampleur de cette diminution d'efficacité est inconnue. D'autres inducteurs du CYP3A4, tels que le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine, peuvent également diminuer les concentrations plasmatiques de tadalafil.

Antagonistes du récepteur de l'endothéline-1 (par exemple, le bosentan)

Le bosentan (125 mg deux fois par jour), un substrat du CYP2C9 et du CYP3A4 et un inducteur modéré du CYP3A4, du CYP2C9 et peut-être du CYP2C19, a réduit l'exposition systémique au tadalafil (40 mg une fois par jour) de 42 % et sa C_{max} de 27 % après administration concomitante de doses multiples. L'efficacité du tadalafil chez les patients déjà sous traitement par le bosentan n'a pas été démontrée de manière concluante (voir rubriques 4.4 et 5.1). Le tadalafil n'a pas affecté l'exposition (ASC et C_{max}) au bosentan ou à ses métabolites.

La sécurité et l'efficacité des associations de tadalafil et d'autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1 n'ont pas été étudiées.

Médicaments antimicrobiens (par exemple, la rifampicine)

Un inducteur du CYP3A4, la rifampicine (600 mg par jour), 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} du tadalafil seul (10 mg).

Effets du tadalafil sur d'autres médicaments

Nitrates

Dans les études cliniques, il a été montré que le tadalafil (5, 10 et 20 mg) augmentait les effets hypotenseurs des dérivés nitrés. Par conséquent, l'administration de tadalafil aux patients qui utilisent une forme quelconque de dérivé nitré organique est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

D'après les résultats d'une étude clinique menée auprès de 150 sujets recevant des doses quotidiennes de 20 mg de tadalafil pendant 7 jours et 0,4 mg de nitroglycérine sublinguale à différents moments, cette interaction a duré plus de 24 heures et n'était plus détectable 48 heures après la dernière dose de tadalafil. Ainsi, chez un patient à qui l'on a prescrit une dose quelconque de tadalafil (2,5 mg - 20 mg), lorsque l'administration de nitrate est jugée médicalement nécessaire dans une situation mettant en jeu le pronostic vital, au moins 48 heures doivent s'être écoulées après la dernière dose de tadalafil avant d'envisager l'administration de nitrate. Dans de telles circonstances, les nitrates ne doivent être administrés que sous surveillance médicale étroite avec un suivi hémodynamique approprié.

Antihypertenseurs (y compris les inhibiteurs calciques)

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

ERECTAD-20

(Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

effet dure au moins douze heures et peut être symptomatique, y compris une syncope. Par conséquent, cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Dans les études d'interactions réalisées sur un nombre limité de volontaires sains, ces effets n'ont pas été rapportés avec l'alfuzosine ou la tamsulosine. Cependant, la prudence est de mise lors de l'utilisation du tadalafil chez les patients traités par des alpha-bloquants, notamment chez les personnes âgées. Les traitements doivent être initiés à la dose minimale et progressivement ajustés.

Dans les études de pharmacologie clinique, le potentiel du tadalafil à augmenter les effets hypotenseurs des médicaments antihypertenseurs a été examiné. Les principales classes de médicaments antihypertenseurs ont été étudiées, notamment les inhibiteurs calciques (amlodipine), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (énalapril), les inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques (métoprolol), les diurétiques thiazidiques (bendrofluazide) et les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (divers types et doses, seuls ou en association avec des thiazides, des inhibiteurs calciques, des bêta-bloquants et/ou des alpha-bloquants). Le tadalafil (10 mg, sauf pour les études avec les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II et l'amlodipine dans lesquelles une dose de 20 mg a été appliquée) n'a eu aucune 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 ambulatoire semblent être liées au degré de contrôle de la pression artérielle. À cet égard, chez les sujets de l'étude dont la pression artérielle était bien contrôlée, la réduction était minime et similaire à celle observée chez les sujets sains. Chez les sujets de l'étude dont la pression artérielle n'était pas contrôlée, la réduction était plus importante, bien que cette réduction n'ait pas été associée à des symptômes hypotenseurs chez la majorité des sujets. Chez les patients recevant des médicaments antihypertenseurs concomitants, le tadalafil 20 mg peut induire une diminution de la pression artérielle, qui (à l'exception des alpha-bloquants -voir ci-dessus-) est, en général, mineure et peu susceptible d'être cliniquement pertinente. L'analyse des données de l'essai clinique de phase 3 n'a montré aucune différence dans les événements indésirables chez les patients prenant du tadalafil avec ou sans médicaments antihypertenseurs. Cependant, des conseils cliniques appropriés doivent être donnés aux patients concernant une éventuelle diminution de la pression artérielle.

pression artérielle lorsqu'ils sont traités avec des médicaments antihypertenseurs.

Riociguat

ERECTAD-20

(Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

Les études précliniques ont montré un effet hypotenseur systémique additif lorsque les inhibiteurs de la PDE5 étaient associés au riociguat . Dans les études cliniques, il a été montré que le riociguat augmentait les effets hypotenseurs des inhibiteurs de la PDE5. Il n'y a eu aucune preuve d'un effet clinique favorable de l'association dans la population étudiée. L'utilisation concomitante de riociguat et d'inhibiteurs de la PDE5, y compris le tadalafil, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs de la 5-alpha réductase

Dans un essai clinique comparant le tadalafil 5 mg administré en association avec le finastéride 5 mg au placebo plus le finastéride 5 mg pour soulager les symptômes de l'HBP, aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié. Cependant, comme 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 mise lorsque le tadalafil est administré en association avec les 5-ARI.

Substrats du CYP1A2 (par exemple la théophylline)

Lors d'une étude de pharmacologie clinique, l'administration de tadalafil 10 mg avec la théophylline (un inhibiteur non sélectif de la phosphodiesterase) n'a pas entraîné d'interaction pharmacocinétique. Le seul effet pharmacodynamique a été une légère augmentation (3,5 bpm) de la fréquence cardiaque. Bien que cet effet soit mineur et n'ait pas eu de signification clinique dans cette étude, il doit être pris en compte lors de l'administration concomitante de ces médicaments.

Pilule contraceptive orale

À l'état d'équilibre, le tadalafil (40 mg une fois par jour) a augmenté l'exposition à l'éthinylestradiol (ASC) de 26 % et la Cmax de 70 % par rapport à un contraceptif oral administré avec un placebo. Le tadalafil n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur le lévonorgestrel, ce qui suggère que l'effet de l'éthinylestradiol est dû à l'inhibition de la sulfatation intestinale par le tadalafil. La pertinence clinique de cette observation est incertaine.

Éthinylestradiol et terbutaline

Il a été démontré que le tadalafil augmente la biodisponibilité orale de l'éthinylestradiol ; une augmentation similaire de l'ASC et de la Cmax observée avec l'éthinylestradiol peut être attendue avec l'administration orale de terbutaline, probablement en raison de l'inhibition de la sulfatation intestinale par le tadalafil. La pertinence clinique de cette observation est incertaine.

Alcool

Les concentrations d'alcool (concentration sanguine maximale moyenne de 0,08 %) n'ont pas été affectées par la co-administration avec le tadalafil (10 mg ou 20 mg). De plus, aucune modification des concentrations de tadalafil n'a été observée 3 heures après la co-administration avec l'alcool. L'alcool a

ERECTAD-20 (Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

été administré de manière à maximiser le taux d'absorption d'alcool (jeûne nocturne sans nourriture jusqu'à 2 heures après l'alcool).

Le tadalafil (20 mg) n'a pas augmenté la baisse moyenne de la pression artérielle induite par l'alcool (0,7 g/kg ou environ 180 ml d'alcool à 40 % [vodka] chez un homme de 80 kg), mais chez certains sujets, des étourdissements posturaux et une hypotension orthostatique ont été observés. Lorsque le tadalafil a été administré avec des doses plus faibles d'alcool (0,6 g/kg), aucune hypotension n'a été observée et des étourdissements sont survenus avec une fréquence similaire à celle de l'alcool seul. L'effet de l'alcool sur la fonction cognitive n'a pas été augmenté par le tadalafil (10 mg).

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450

Le tadalafil ne devrait pas provoquer d'inhibition ou d'induction cliniquement significative de la clairance des médicaments métabolisés par les isoformes du CYP450.

Des études ont confirmé que le tadalafil n'inhibe ni n'induit les isoformes du CYP450, notamment les CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 et CYP2C19. *Substrats du CYP2C9 (par exemple, la R-warfarine).*

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

Aspirine

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

Substrats de la P-glycoprotéine (par exemple la digoxine)

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

Médicaments antidiabétiques

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

4.6 FERTILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse

Les données sur l'utilisation du tadalafil chez la femme enceinte sont limitées. Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/foetal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du tadalafil pendant la grossesse.

Allaitement maternel

ERECTAD-20 (Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez les animaux ont montré l'excrétion du tadalafil dans le lait.

Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Le tadalafil ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fécondité

Des effets pouvant indiquer une altération de la fertilité ont été observés chez le chien. Deux études cliniques ultérieures suggèrent que cet effet est peu probable chez l'homme, bien qu'une diminution de la concentration de sperme ait été observée chez certains hommes (voir rubriques 5.1 et 5.3).

4.7 EFFETS SUR LA CAPACITÉ À CONDUIRE ET À UTILISER DES MACHINES

Le tadalafil a une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Bien que la fréquence des cas de vertiges soit dans les groupes placebo et tadalafil dans les essais cliniques étaient similaires, les patients doivent être conscients de la façon dont ils réagissent au tadalafil, avant de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité du Tadalafil dans le traitement de la dysfonction érectile

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients prenant du tadalafil pour le traitement de la dysfonction érectile ou de l'hyperplasie bénigne de la prostate étaient des céphalées, une dyspepsie, des douleurs dorsales et des myalgies, dont l'incidence augmente avec l'augmentation de la dose de tadalafil. Les effets indésirables rapportés étaient transitoires et généralement légers ou modérés. La majorité des céphalées rapportées avec le tadalafil à dose unique par jour surviennent dans les 10 à 30 premiers jours suivant le début du traitement.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau ci-dessous répertorie les effets indésirables observés à partir de rapports spontanés et dans les essais cliniques contrôlés par placebo (comprenant un total de 8 022 patients sous tadalafil et 4 422 patients sous placebo) pour le traitement à la demande et une fois par jour de la dysfonction érectile et le traitement une fois par jour de l'hyperplasie bénigne de la prostate.

Convention de fréquence : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et Très rare ($< 1/10\ 000$) et Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Très commun	Commun	Rare	Rare	Inconnu
<i>Troubles du système immunitaire</i>				

ERECTAD-20

(Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

		Réactions d'hypersensibilité	Œdème de Quincke ²	
<i>Troubles du système nerveux</i>				
	Mal de tête	Vertiges	Accident vasculaire cérébral ¹ (y compris les événements hémorragiques), syncope, attaques ischémiques transitoires ¹ , migraine ² , convulsions ² , amnésie transitoire	
<i>Troubles oculaires</i>				
		Vision floue, sensations décrites comme une douleur oculaire	Anomalie du champ visuel, Gonflement des paupières, Hyperémie conjonctivale, Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN) ² , Occlusion vasculaire rétinienne ²	Choriorétinopathi e séreuse centrale
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>				
		Acouphènes	Perte auditive soudaine	
<i>Troubles cardiaques ¹</i>				
		Tachycardie, palpitations	Infarctus du myocarde, Angine de poitrine instable ² , Arythmie ventriculaire ²	
<i>Affections vasculaires</i>				
	Rinçage	Hypotension ³ ,		

ERECTAD-20

(Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

		Hypertension		
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>				
	Congestion nasale	Dyspnée , épistaxis		
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>				
	Dyspepsie	Douleurs abdominales, Vomissements, Nausées, Reflux gastro- œsophagien		
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>				
		Éruption cutanée	Urticaire, syndrome de Stevens-Johnson ² , dermatite exfoliative ² , hyperhidrose (transpiration)	
<i>Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os</i>				
	Maux de dos, myalgie, douleurs aux extrémités			
<i>Affections rénales et urinaires</i>				
		Hématurie		
<i>Troubles de l'appareil reproducteur et du sein</i>				
		Érections prolongées	Priapisme, Hémorragie pénienne , Hématospermie	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>				
		Douleur thoracique ¹ , Œdème périphérique ,	Œdème facial ² , Mort cardiaque subite ^{1,2}	

ERECTAD-20 (Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

		Fatigue		
--	--	---------	--	--

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

(2) La surveillance post-commercialisation a signalé des effets indésirables non observés dans les essais cliniques contrôlés par placebo.

(3) Plus fréquemment rapporté lorsque le tadalafil est administré à des patients qui prennent déjà des médicaments antihypertenseurs .

Description des effets indésirables sélectionnés

Une incidence légèrement plus élevée d'anomalies de l'ECG, principalement une bradycardie sinusale, a été rapportée chez les patients traités par tadalafil une fois par jour par rapport au placebo. La plupart de ces anomalies de l'ECG n'étaient pas associées à des effets indésirables.

Autres populations particulières

Les données concernant les patients de plus de 65 ans recevant du tadalafil dans le cadre d'essais cliniques, que ce soit pour le traitement de la dysfonction érectile ou pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate, sont limitées. Dans les essais cliniques avec du tadalafil pris à la demande pour le traitement de la dysfonction érectile, des diarrhées ont été rapportées plus fréquemment chez les patients de plus de 65 ans. Dans les essais cliniques avec du tadalafil 5 mg pris une fois par jour pour le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate, des étourdissements et des diarrhées ont été rapportés plus fréquemment chez les patients de plus de 75 ans.

Résumé du profil de sécurité du Tadalafil dans l'hypertension artérielle pulmonaire

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, survenant chez ≥ 10 % des patients du groupe de traitement par tadalafil 40 mg, étaient les suivants : céphalées, nausées, douleurs dorsales, dyspepsie, bouffées vasomotrices, myalgie, rhinopharynx et douleurs aux extrémités. Les effets indésirables rapportés étaient transitoires et généralement légers ou modérés. Les données sur les effets indésirables sont limitées chez les patients de plus de 75 ans.

Dans l'étude pivot contrôlée par placebo sur le tadalafil pour le traitement de l'HTAP, un total de 323 patients ont été traités par tadalafil à des doses allant de 2,5 mg à 40 mg une fois par jour et 82 patients ont été traités par placebo. La durée du traitement était de 16 semaines. La fréquence globale d'arrêt du traitement en raison d'événements indésirables était faible (tadalafil 11 %, placebo 16 %). Trois cent cinquante-sept (357) patients ayant terminé l'étude pivot ont participé à 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

ERECTAD-20

(Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

Le tableau ci-dessous énumère les effets indésirables signalés au cours de l'étude clinique contrôlée par placebo chez les patients atteints d'HTAP traités par tadalafil. Le tableau inclut également certains effets indésirables qui ont été signalés dans les études cliniques et/ou après la commercialisation du tadalafil dans le traitement de la dysfonction érectile masculine. Ces événements se sont vu attribuer une fréquence « indéterminée », car la fréquence chez les patients atteints d'HTAP ne peut être estimée à partir des données disponibles, ou une fréquence leur a été attribuée sur la base des données de l'étude clinique pivot contrôlée par placebo sur le tadalafil. Estimation de la fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et indéterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Très commun ($\geq 1/10$)	Commun ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Rare ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)	Inconnu ¹
<i>Troubles du système immunitaire</i>				
	Réactions d'hypersensibilité ⁵			Œdème de Quincke
<i>Troubles du système nerveux</i>				
Mal de tête	Syncope, migraine ⁵	Crises ⁵ , Amnésie transitoire ⁵	AVC ² (y compris les événements hémorragiques),	
<i>Troubles oculaires</i>				
	Vision floue			non artéritique (NOIAN), occlusion vasculaire rétinienne, anomalie du champ visuel, chorioretinopathie séreuse centrale
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>				
		Acouphènes		Perte auditive soudaine
<i>Troubles cardiaques ¹</i>				
	Palpitations ^{2,5}	Mort cardiaque subite ^{2,5} , Tachycardie ^{2,5} ,		Angine de poitrine instable, arythmie ventriculaire, infarctus du myocarde ²

ERECTAD-20 (Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

<i>Affections vasculaires</i>				
	Hypotension	Hypertension		
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>				
Rhinopharyngite (y compris la congestion nasale, la congestion des sinus et la rhinite)	Épistaxis			
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>				
Nausées, dyspepsie (y compris douleurs/inconfort abdominaux ³)	Vomissements, reflux gastro-oesophagien			
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>				
	Éruption cutanée	Urticaire ⁵ , Hyperhidrose (transpiration) ⁵		Syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliative
<i>Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os</i>				
Myalgie, maux de dos, douleurs aux extrémités (y compris gêne au niveau des membres)				
<i>Affections rénales et urinaires</i>				
		Hématurie		
<i>Troubles de l'appareil reproducteur et du sein</i>				
	Augmentation des saignements utérins ⁴	Priapisme ⁵ , hémorragie pénienne, hématospermie		Érections prolongées
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>				
	Œdème facial, douleur thoracique ²			

(1) Effets indésirables non rapportés dans les études d'enregistrement et ne pouvant être estimés à partir des données disponibles. Les effets indésirables ont été inclus dans le tableau à la suite de données

ERECTAD-20

(Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

post-commercialisation ou d'études cliniques sur l'utilisation du tadalafil dans le traitement de la dysfonction érectile.

(2) La plupart des patients chez qui ces événements ont été rapportés présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants .

(3) Les termes MedDRA réels inclus sont l'inconfort abdominal, la douleur abdominale, la douleur abdominale inférieure, la douleur abdominale supérieure et l'inconfort gastrique.

(4) Terme clinique non-MedDRA incluant les rapports de saignements menstruels anormaux/excessifs tels que la ménorragie, la métrorragie, la ménométrorragie ou l'hémorragie vaginale .

(5) Les effets indésirables ont été inclus dans le tableau à la suite de données post-commercialisation ou d'études cliniques sur l'utilisation du tadalafil dans le traitement de la dysfonction érectile ; en outre, les estimations de fréquence sont basées sur seulement 1 ou 2 patients ayant subi l'effet indésirable dans l'étude pivot contrôlée par placebo du tadalafil.

(6) Les céphalées sont l'effet indésirable le plus fréquemment signalé. Elles peuvent survenir au début du traitement et s'atténuent au fil du temps, même si le traitement est poursuivi.

4.9 SURDOSAGE

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

En cas de surdosage, des mesures de soutien standard doivent être adoptées si nécessaire.

L'hémodialyse contribue de manière négligeable à l'élimination du tadalafil.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques :

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

Mécanisme d'action

Le tadalafil est un inhibiteur sélectif et réversible de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5) spécifique de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc).

Dysfonction érectile

Lorsque la stimulation sexuelle provoque la libération locale d'oxyde nitrique, l'inhibition de la PDE5 par le tadalafil produit des niveaux accrus de GMPc dans les corps caverneux.

Cela entraîne une relaxation des muscles lisses et un afflux de sang dans les tissus péniens, produisant ainsi une érection.

ERECTAD-20

(Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

Le tadalafil n'a aucun effet dans le traitement de la dysfonction érectile en l'absence de stimulation sexuelle.

Hypertension artérielle pulmonaire

L'hypertension artérielle pulmonaire est associée à une libération altérée d'oxyde nitrique par l'endothélium vasculaire et à une réduction conséquente des concentrations de GMPc dans le muscle lisse vasculaire pulmonaire. La PDE5 est la phosphodiesterase prédominante dans le système vasculaire pulmonaire. L'inhibition de la PDE5 par le tadalafil augmente les concentrations de GMPc, ce qui entraîne une relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires pulmonaires et une vasodilatation du lit vasculaire pulmonaire.

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, 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 pour la PDE5 que pour les enzymes PDE1, PDE2 et PDE4 qui sont présentes dans le cœur, le cerveau, les vaisseaux sanguins, le foie et d'autres organes. Le tadalafil est > 10 000 fois plus puissant pour la PDE5 que pour 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.

De plus, le tadalafil est environ 700 fois plus puissant pour la PDE5 que pour la PDE6, une enzyme présente dans la rétine et responsable de la phototransduction. Le tadalafil est également > 10 000 fois plus puissant pour la PDE5 que pour les PDE7 à PDE10.

Efficacité et sécurité cliniques

Le tadalafil administré à des sujets sains n'a produit aucune différence significative par rapport au placebo au niveau de la pression artérielle systolique et diastolique en décubitus dorsal (diminution maximale moyenne de 1,6/0,8 mm Hg, respectivement), de la pression artérielle systolique et diastolique en position debout (diminution maximale moyenne de 0,2/4,6 mm Hg, 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 100-hue. Ce résultat est cohérent avec la faible affinité du tadalafil pour la PDE6 par rapport à la PDE5. Dans toutes les études cliniques, les cas de modifications de la vision des couleurs ont été rares (< 0,1 %).

ERECTAD-20

(Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

Trois études ont été menées chez des hommes pour évaluer l'effet potentiel sur la spermatogenèse du tadalafil 10 mg (une étude de 6 mois) et 20 mg (une étude de 6 mois et une étude de 9 mois) administrés quotidiennement. Dans deux de ces études, des diminutions du nombre et de la concentration des spermatozoïdes liées au traitement par tadalafil ont été observées, sans pertinence clinique probable. Ces effets n'étaient pas associés à des modifications d'autres paramètres tels que la motilité, la morphologie et la FSH.

Dysfonction érectile

Pour le tadalafil à la demande, trois études cliniques ont été menées auprès de 1054 patients à domicile afin de définir la période de réponse. Le tadalafil a démontré une amélioration statistiquement significative de la fonction érectile et de la capacité à avoir des rapports sexuels réussis jusqu'à 36 heures après la prise, ainsi que de la capacité des patients à atteindre et à maintenir des érections pour des rapports sexuels réussis par rapport au placebo dès 16 minutes après la prise.

Dans une étude de 12 semaines réalisée sur 186 patients (142 tadalafil, 44 placebo) atteints de dysfonction érectile secondaire à une lésion de la moelle épinière, le tadalafil a amélioré de manière significative la fonction érectile conduisant à une proportion moyenne par sujet de tentatives réussies chez les patients traités par tadalafil 10 ou 20 mg (dose flexible, à la demande) de 48 % par rapport à 17 % avec le placebo.

Le tadalafil à des doses de 2 à 100 mg a été évalué dans 16 études cliniques portant sur 3 250 patients, dont des patients souffrant de dysfonction érectile de diverses gravités (légère, modérée, sévère), d'étiologies, d'âges (de 21 à 86 ans) et d'ethnies.

La plupart des patients ont signalé une dysfonction érectile d'une durée d'au moins 1 an. Dans les études d'efficacité primaires menées auprès de la population générale, 81 % des patients ont signalé que le tadalafil avait amélioré leurs érections, contre 35 % avec le placebo. De plus, les patients souffrant de dysfonction érectile dans toutes les catégories de gravité ont signalé une amélioration de leurs érections pendant la prise de tadalafil (86 %, 83 % et 72 % pour les dysfonctions érectiles légères, modérées et sévères, respectivement, contre 45 %, 42 % et 19 % avec le placebo). Dans les études d'efficacité primaires, 75 % des tentatives de rapports sexuels ont été réussies chez les patients traités par tadalafil, contre 32 % avec le placebo.

Français Pour l'évaluation une fois par jour du tadalafil à des doses de 2,5, 5 et 10 mg, 3 études cliniques ont été initialement menées auprès de 853 patients d'âges divers (de 21 à 82 ans) et d'ethnies variées, présentant une dysfonction érectile de gravité variable (légère, modérée, sévère) et d'étiologies diverses. Dans les deux principales études d'efficacité de la population générale, la proportion

ERECTAD-20

(Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

moyenne par sujet de tentatives de rapports sexuels réussies 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 au diabète, la proportion moyenne par sujet de tentatives réussies était de 41 et 46 % sous tadalafil 5 mg et 2,5 mg, respectivement, contre 28 % sous placebo. La plupart des patients de ces trois études étaient répondeurs à un précédent traitement à la demande par inhibiteurs de la PDE5. Dans une étude ultérieure, 217 patients naïfs de traitement par inhibiteurs de la PDE5 ont été randomisés pour recevoir du tadalafil 5 mg une fois par jour ou un placebo.

La proportion moyenne par sujet de tentatives de rapports sexuels réussies était de 68 % pour les patients sous tadalafil contre 52 % pour les patients sous placebo.

Efficacité chez les patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo a été menée chez 405 patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire. Le traitement de fond autorisé comprenait le bosentan (dose d'entretien stable jusqu'à 125 mg deux fois par jour) et une anticoagulation chronique, de la digoxine, des diurétiques et de l'oxygène. Plus de la moitié (53,3 %) des patients de l'étude recevaient un traitement concomitant par le bosentan .

Les patients ont été randomisés dans l'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 avaient un diagnostic d'HTAP idiopathique, lié à une collagénose, lié à l'utilisation d'anorexigènes , lié à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), associé à une communication interauriculaire ou associé à une réparation chirurgicale d'au moins 1 an d'un shunt systémique-pulmonaire congénital (par exemple, communication interventriculaire, persistance du canal artériel). L'âge moyen de tous les patients était de 54 ans (de 14 à 90 ans), la majorité des patients étant caucasiens (80,5 %) et de sexe féminin (78,3 %). Les étiologies de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) étaient principalement l'HTAP idiopathique (61,0 %) et liée à une collagénose vasculaire (23,5 %). La majorité des patients présentaient une classe fonctionnelle III (65,2 %) ou II (32,1 %) selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS). La distance moyenne de marche de 6 minutes (6MWD) au départ était de 343,6 mètres.

Français Le critère d'efficacité principal était la variation de la distance de marche de 6 minutes (6MWD) par rapport à la valeur initiale à la semaine 16. Seul le tadalafil 40 mg a atteint le niveau de signification défini par le protocole avec une augmentation médiane ajustée au placebo de la distance de marche de 6 minutes de 26 mètres ($p = 0,0004$; IC à 95 % : 9,5, 44,0 ; méthode Hodges-Lehman prédéfinie) (moyenne 33 mètres, IC à 95 % : 15,2, 50,3). L'amélioration de la distance de marche était apparente à partir de 8 semaines de traitement. Une amélioration significative ($p < 0,01$) de la distance

ERECTAD-20

(Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

de marche de 6 minutes a été démontrée à la semaine 12 lorsqu'il a été demandé aux patients de retarder la prise du médicament à l'étude afin de refléter la concentration résiduelle de la substance active. Les résultats étaient généralement cohérents dans les sous-groupes en fonction de l'âge, du sexe, de l'étiologie de l'HTAP et de la classe fonctionnelle OMS initiale et de la distance de marche de 6 minutes. Français L'augmentation médiane ajustée au placebo de la distance de marche de 6 minutes était de 17 mètres ($p = 0,09$; IC à 95 % : -7,1, 43,0 ; méthode de Hodges-Lehman pré-spécifiée) (moyenne de 23 mètres, IC à 95 % : -2,4, 47,8) chez les patients ayant reçu du tadalafil 40 mg en plus de leur bosentan concomitant ($n = 39$), et de 39 mètres ($p < 0,01$, IC à 95 % : 13,0, 66,0 ; méthode de Hodges-Lehman pré-spécifiée) (moyenne de 44 mètres, IC à 95 % : 19,7, 69,0) chez les patients ayant reçu du tadalafil 40 mg seul ($n = 37$).

La proportion de patients présentant une amélioration de la classe fonctionnelle de l'OMS à la semaine 16 était similaire dans les groupes tadalafil 40 mg et placebo (23 % contre 21 %). L'incidence d'une aggravation clinique à la semaine 16 chez les patients traités par tadalafil 40 mg (5 % ; 4 patients sur 79) était inférieure à celle du placebo (16 % ; 13 patients sur 82). Les modifications du score de dyspnée de Borg étaient faibles et non significatives avec le placebo et le tadalafil 40 mg.

Français De plus, des améliorations par rapport au placebo ont été observées avec le Tadalafil 40 mg dans les domaines du fonctionnement physique, du rôle physique, de la douleur corporelle, de la santé générale, de la vitalité et du fonctionnement social du SF-36. Aucune amélioration n'a été observée dans les domaines du rôle émotionnel et de la santé mentale du SF-36. Des améliorations par rapport au placebo ont été observées avec le Tadalafil 40 mg dans les scores de l'indice EuroQol (EQ-5D) aux États-Unis et au Royaume-Uni comprenant la mobilité, les soins personnels, les activités habituelles, la douleur/l'inconfort, l'anxiété/la dépression et dans l'échelle visuelle analogique (EVA).

Une hémodynamique cardiopulmonaire a été réalisée chez 93 patients. Le tadalafil 40 mg a augmenté le débit cardiaque (0,6 L/min) et réduit les pressions artérielles pulmonaires (-4,3 mmHg) et la résistance vasculaire pulmonaire (-209 dyn.s /cm⁵) par rapport à la valeur initiale ($p < 0,05$). Cependant, des analyses post-hoc ont démontré que les changements par rapport à la valeur initiale des paramètres hémodynamiques cardiopulmonaires pour le groupe de traitement par tadalafil 40 mg n'étaient pas significativement différents par rapport au placebo.

Traitement à long terme

357 patients de l'étude contrôlée par placebo ont participé à une étude d'extension à long terme. Parmi eux, 311 patients ont été traités par tadalafil pendant au moins 6 mois et 293 pendant 1 an (exposition médiane de 365 jours ; intervalle de 2 jours à 415 jours).

ERECTAD-20

(Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

Pour les patients pour lesquels il existe des données, le taux de survie à 1 an est de 96,4 %. De plus, la distance de marche de 6 minutes et le statut fonctionnel de l'OMS semblent stables chez les patients traités par tadalafil pendant 1 an.

Le tadalafil 20 mg administré à des sujets sains n'a produit aucune différence significative par rapport au placebo au niveau de la pression artérielle systolique et diastolique en décubitus dorsal (diminution maximale moyenne de 1,6/0,8 mm Hg, respectivement), de la pression artérielle systolique et diastolique en position debout (diminution maximale moyenne de 0,2/4,6 mm Hg, 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 100-hue. Ce résultat est cohérent avec la faible affinité du tadalafil pour la PDE6 par rapport à la PDE5. Dans toutes les études cliniques, les cas de modifications de la vision des couleurs ont été rares (< 0,1 %).

Trois études ont été menées chez des hommes pour évaluer l'effet potentiel sur la spermatogenèse du tadalafil 10 mg (une étude de 6 mois) et 20 mg (une étude de 6 mois et une étude de 9 mois) administrés quotidiennement. Dans deux de ces études, des diminutions du nombre et de la concentration des spermatozoïdes liées au traitement par Tadalafil ont été observées, sans pertinence clinique probable. Ces effets n'étaient pas associés à des modifications d'autres paramètres tels que la motilité, la morphologie et la FSH.

Population pédiatrique

Une seule étude a été réalisée chez des patients pédiatriques atteints de dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) dans laquelle aucune preuve d'efficacité n'a été observée. L'étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, en 3 groupes parallèles portant sur le tadalafil a été menée auprès de 331 garçons âgés de 7 à 14 ans atteints de DMD recevant une corticothérapie concomitante. L'étude comprenait une période en double aveugle de 48 semaines au cours de laquelle les patients ont été randomisés pour recevoir quotidiennement du tadalafil à 0,3 mg/kg, du tadalafil à 0,6 mg/kg ou un placebo.

Le tadalafil n'a pas montré d'efficacité pour ralentir le déclin de la déambulation tel que mesuré par le critère principal de la distance de marche de 6 minutes (6MWD) : la variation moyenne des moindres carrés (LS) de la distance de marche de 6 minutes à 48 semaines était de -51,0 mètres (m) dans le groupe placebo, contre -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 ($p =$

ERECTAD-20

(Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

0,538). De plus, aucune des analyses secondaires réalisées dans cette étude n'a permis de démontrer l'efficacité du tadalafil. Les résultats globaux de sécurité de cette étude étaient généralement cohérents avec le profil de sécurité connu du tadalafil et avec les événements indésirables (EI) attendus dans une population pédiatrique atteinte 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 cadre du traitement de la dysfonction érectile. Voir rubrique 4.2 pour plus d'informations sur l'utilisation pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques :

Absorption

Le tadalafil est facilement absorbé après administration orale et la concentration plasmatique maximale moyenne observée (C_{max}) est atteinte en moyenne 2 heures après l'administration. La biodisponibilité absolue du tadalafil après administration orale n'a pas été déterminée.

Le taux et le degré d'absorption du tadalafil ne sont pas influencés par la nourriture, le tadalafil peut donc être pris avec ou sans nourriture.

Le moment de l'administration (matin ou soir) n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la vitesse et l'étendue de l'absorption.

Distribution

Le volume moyen de distribution est d'environ 63 l, ce qui indique que le tadalafil est distribué dans les tissus. Aux concentrations thérapeutiques, 94 % du tadalafil plasmatique est lié aux protéines. La liaison aux protéines n'est pas affectée par une insuffisance rénale.

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

Biotransformation

Le tadalafil est principalement métabolisé par l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 (CYP). Le principal métabolite circulant est le méthylcatéchol glucuronide. Ce métabolite est au moins 13 000 fois moins puissant que le tadalafil pour la PDE5.

Par conséquent, on ne s'attend pas à ce qu'il soit cliniquement actif aux concentrations métaboliques observées.

Élimination

La clairance orale moyenne du tadalafil est de 2,5 l/h et sa demi-vie moyenne est de 17,5 heures chez les sujets sains. Le tadalafil est excrété principalement sous forme de métabolites inactifs,

ERECTAD-20

(Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

principalement dans les fèces (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 sains est linéaire en fonction du temps et de la dose. Sur une plage de doses de 2,5 mg à 20 mg, l'exposition (ASC) augmente proportionnellement à la dose. Entre 20 mg et 40 mg, une augmentation moins que proportionnelle de l'exposition est observée. Lors d'une administration quotidienne de 20 mg et 40 mg de tadalafil, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 jours et l'exposition est environ 1,5 fois supérieure à celle obtenue après une dose unique.

Pharmacocinétique de la population

La pharmacocinétique déterminée par une approche populationnelle chez les patients souffrant de dysfonction érectile est similaire à la pharmacocinétique chez les sujets sans dysfonction érectile. Chez les patients souffrant d'hypertension pulmonaire ne recevant pas de bosentan en concomitance, l'exposition moyenne au tadalafil à l'état d'équilibre après 40 mg était 26 % plus élevée que celle des volontaires sains. Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée dans la C_{max} par rapport aux volontaires sains. Les résultats suggèrent une clairance du tadalafil plus faible chez les patients souffrant d'hypertension pulmonaire par rapport aux volontaires sains.

Populations particulières

Âgé

Les sujets âgés sains (65 ans ou plus) présentaient une clairance orale du tadalafil plus faible, entraînant une exposition (ASC) 25 % plus élevée par rapport aux sujets sains âgés de 19 à 45 ans. Cet effet de l'âge n'est pas cliniquement significatif et ne justifie pas un ajustement de la dose.

Insuffisance rénale

Dans les études de pharmacologie clinique utilisant une dose unique de tadalafil (5 à 20 mg), l'exposition au tadalafil (ASC) a été approximativement doublée chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 51 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 31 à 50 ml/min) et chez les sujets atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse. Chez les patients sous hémodialyse, la C_{max} était 41 % plus élevée que celle observée chez les sujets sains.

L'hémodialyse contribue de manière négligeable à l'élimination du tadalafil. En raison de l'augmentation de l'exposition au tadalafil (ASC), de l'expérience clinique limitée et de l'impossibilité

ERECTAD-20

(Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

d'influencer la clairance par dialyse, le tadalafil n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

L'exposition au tadalafil (ASC) chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère et modérée (classes Child-Pugh A et B) est comparable à l'exposition chez les sujets sains lorsqu'une dose de 10 mg est administrée. Les données cliniques sur l'exposition au tadalafil sont limitées.

Innocuité du tadalafil chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Si le tadalafil est prescrit, une évaluation individuelle minutieuse du rapport bénéfice/risque doit être réalisée par le médecin prescripteur. Il n'existe pas de données disponibles sur l'administration d'une dose quotidienne de tadalafil à des patients présentant une insuffisance hépatique. Si le tadalafil est prescrit une fois par jour, une évaluation individuelle minutieuse du rapport bénéfice/risque doit être réalisée par le médecin prescripteur. Il n'existe pas de données disponibles sur l'administration de doses supérieures à 10 mg de tadalafil à des patients présentant une insuffisance hépatique.

Patients diabétiques

L'exposition au tadalafil (ASC) chez les patients diabétiques était environ 19 % inférieure à la valeur de l'ASC chez les sujets sains. Cette différence d'exposition ne justifie pas un ajustement de la dose.

Course

Des études pharmacocinétiques ont été réalisées sur des sujets et des patients de différents groupes ethniques et aucune différence n'a été identifiée dans l'exposition typique au tadalafil. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Genre

Chez des sujets sains de sexe féminin et masculin, aucune différence cliniquement pertinente en termes d'exposition n'a été observée après administration d'une dose unique ou de doses multiples de tadalafil. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

5.3 Données de sécurité précliniques :

Les données non cliniques issues d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de potentiel cancérigène et de toxicité pour la reproduction n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme. Aucune preuve de tératogénicité, d'embryotoxicité ou de foetotoxicité n'a été observée chez les rats ou les souris ayant reçu jusqu'à 1 000 mg/kg/jour de tadalafil. Dans une étude de développement prénatal et postnatal chez le rat, la dose sans effet observé était de 30 mg/kg/jour. Chez la rate gravide, l'ASC du médicament libre calculé à cette dose était environ 18 fois supérieure à l'ASC humaine à une dose de 20 mg.

ERECTAD-20

(Tadalafil Comprimés USP 20 mg)

Aucune altération de la fertilité n'a été observée chez les rats mâles et femelles. Chez les chiens ayant reçu quotidiennement du tadalafil pendant 6 à 12 mois à des doses de 25 mg/kg/jour (entraînant une exposition au moins 3 fois supérieure [entre 3,7 et 18,6] à celle observée chez l'homme ayant reçu une dose unique de 20 mg) et plus, une régression de l'épithélium des tubes séminifères a entraîné une diminution de la spermatogenèse chez certains chiens. Voir également la rubrique 5.1.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients :

Cellulose microcristalline,
Lactose,
Amidon de maïs,
Eau purifiée,
Talc purifié,
Stéarate de magnésium,
Carmellose sodique croisée,
Dioxyde de silicium colloïdal,
Oxyde de fer jaune,
Dioxyde de titane,
HPMC,
PEG-6000,
Alcool isopropylique,
Chlorure de méthylène.

6.2 Incompatibilités : Aucune.

6.3 Durée de conservation : 36 mois .

6.4 Précautions particulières de stockage :

Conserver à une température inférieure à 30°C. Protéger de la lumière et de l'humidité.
Gardez le médicament hors de la portée des enfants.

6.5 Nature et contenu du récipient :

Emballage : 1 × 4 comprimés emballés dans un blister en Alu-PVC et un tel blister emballé dans un carton unitaire imprimé avec une notice d'emballage.

ERECTAD-20 **(Tadalafil Comprimés USP 20 mg)**

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :

ASMOH LABORATORIES LIMITED

A-19, 1st floor, Gazipur

Village, Delhi - 110096.

Email: info@asmohlab.com,

Web: www.asmohlab.com

8. NOM DU FABRICANT :

ASMOH LABORATORIES LIMITED

K.No.705, Nalagarh Road, Malku Majra,

Tehsil Nalagarh, Baddi, Distt. Solan, H.P. (INDIA)

Email: info@asmohlab.com,

Web: www.asmohlab.com .

9. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : NA

10. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION/DU RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION : S.O.

11. DATE DE RÉVISION DU TEXTE : 12/2024

12. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE : LISTE-I