

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**TADALAFIL ACCORD 20 mg, comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tadalafil..... 20 mg  
Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 367,584 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé jaune, en forme de gélule, de 14,3 mm de longueur et 7 mm de largeur, biconvexe, biseauté, avec l'inscription ?T20? sur une face et sans inscription sur l'autre face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte.

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

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes 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 dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une connectivite.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

##### Dysfonction érectile chez les hommes adultes

D'une manière générale, la dose recommandée de TADALAFIL ACCORD est de 10 mg à prendre avant toute activité sexuelle prévue, pendant ou à distance des repas.

Chez les patients pour lesquels une dose de 10 mg de tadalafil ne produit pas un effet suffisant, une dose de 20 mg peut être préconisée. TADALAFIL ACCORD peut être pris au moins 30 minutes avant toute activité sexuelle.

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

Le tadalafil 10 mg et le tadalafil 20 mg sont indiqués en prévision d'un rapport sexuel mais ils ne sont pas recommandés pour une utilisation quotidienne prolongée.

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

Chez ces patients, la posologie recommandée est de 5 mg en prise quotidienne, approximativement au même moment de la journée. La dose peut être réduite à 2,5 mg en prise quotidienne, en fonction de la tolérance individuelle.

Le choix de la posologie quotidienne doit être réévalué périodiquement.

### Hypertension artérielle pulmonaire

Le traitement doit être initié et surveillé 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 prise de nourriture.

Populations particulières

### Hommes âgés

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

### Hommes atteints d'insuffisance rénale

Dysfonction érectile chez les hommes adultes

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, la dose maximale recommandée est 10 mg.

Une prise quotidienne de tadalafil n'est pas recommandée chez ces patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

L'hypertension artérielle pulmonaire

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

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

### Hommes atteints d'insuffisance hépatique

Dysfonction érectile chez les hommes adultes

La dose recommandée de TADALAFIL ACCORD est de 10 mg à prendre avant toute activité sexuelle prévue, pendant ou en dehors des repas. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh, classe C), les données cliniques de tolérance sont limitées ; de ce fait, en cas de prescription de TADALAFIL ACCORD, une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfice/risque devra être effectuée par le médecin prescripteur. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, aucune donnée n'est disponible sur l'administration de doses supérieures à 10 mg de tadalafil.

La prise quotidienne n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; par conséquent, le médecin devra procéder à une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfice/risque après la prescription (voir rubriques 4.4 et 5.2).

L'hypertension artérielle pulmonaire

En raison du nombre limité d'expérience clinique chez les patients atteints de cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh, classes A et B), après l'administration de doses uniques de 10 mg, une posologie initiale de 20 mg une fois par jour peut être envisagée.

Une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfice/risque est préconisée si le tadalafil est prescrit. Les patients présentant une cirrhose hépatique sévère (Child-Pugh, classe C) n'ont pas été étudiés et par conséquent l'administration de tadalafil n'est pas recommandée dans ces cas (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### Hommes atteints de diabète

Dysfonction érectile chez les hommes adultes

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

### Population pédiatrique

L'utilisation de TADALAFIL ACCORD dans le traitement de la dysfonction érectile dans la population pédiatrique n'est pas justifiée.

L'innocuité et l'efficacité du tadalafil chez la population pédiatrique n'a pas encore été établie. Les données actuellement disponibles sont détaillées en rubrique 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.

Lors des essais cliniques, il a été montré que le tadalafil potentialisait l'effet hypotenseur des dérivés nitrés. Cela résulterait des effets conjugués des dérivés nitrés et du tadalafil sur la voie monoxyde d'azote / GMPc. TADALAFIL ACCORD est donc contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des dérivés nitrés sous n'importe quelle forme (voir rubrique 4.5).

TADALAFIL ACCORD ne doit pas être utilisé chez les hommes atteints de maladie cardiaque et pour qui l'activité sexuelle est déconseillée. Les médecins doivent évaluer le risque cardiaque potentiel de l'activité sexuelle chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires.

Les groupes de patients présentant les antécédents cardiovasculaires suivants n'ayant pas été inclus dans les essais cliniques, l'utilisation du tadalafil est donc contre-indiquée chez :

- les patients ayant présenté un infarctus du myocarde au cours des 90 derniers jours,
- les patients souffrant d'angor instable ou présentant des douleurs angineuses pendant les rapports sexuels,
- les patients ayant présenté une insuffisance cardiaque supérieure ou égale à la classe 2 de la classification NYHA (New York Heart Association) au cours des 6 derniers mois,
- les patients présentant des troubles du rythme non contrôlés, une hypotension artérielle (< 90/50 mm Hg) ou une hypertension artérielle non contrôlée,

- les patients ayant eu un accident vasculaire cérébral au cours des 6 derniers mois.

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

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

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### **Avant traitement par TADALAFIL ACCORD**

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

Avant d'instaurer tout traitement de la dysfonction érectile, les médecins doivent prendre en compte l'état cardiovasculaire de leurs patients, l'activité sexuelle s'accompagnant d'un certain 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 comporter la recherche d'éventuelles causes sous-jacentes et l'identification d'un traitement adéquat après un examen médical approprié.

L'efficacité de TADALAFIL ACCORD chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale pelvienne ou une prostatectomie radicale sans préservation des bandelettes nerveuses n'est pas connue.

##### **Atteintes cardiovasculaires**

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

Les pathologies cardiovasculaires suivantes étaient des critères de non inclusion dans les études cliniques menées dans l'HTAP :

- valvulopathie aortique et mitrale cliniquement significative
- péricardite constrictive
- cardiomyopathie restrictive ou congestive
- dysfonction ventriculaire gauche significative
- arythmie grave et non contrôlée

- coronaropathie symptomatique
- hypertension systémique non contrôlée.
- Dans la mesure où il n'existe pas de données cliniques sur la tolérance du tadalafil chez les patients présentant de telles pathologies, l'utilisation de tadalafil n'est pas recommandée.

Les vasodilatateurs pulmonaires peuvent induire une aggravation cardiovasculaire en cas de maladie veino-occlusive pulmonaire. En l'absence de donnée clinique avec tadalafil chez des patients atteints de maladie veino-occlusive, l'administration de tadalafil chez ces patients n'est pas recommandée. En cas d'apparition de symptômes d'œdème pulmonaire lors de l'administration de tadalafil, il convient d'évoquer l'existence d'une maladie veino-occlusive pulmonaire sous-jacente.

Le tadalafil a des propriétés vasodilatatrices systémiques qui peuvent engendrer une baisse transitoire de la pression artérielle systémique. La précaution est requise du fait du risque de survenue d'effets délétères liés aux propriétés vasodilatatrices du tadalafil, chez les patients présentant certaines pathologies sous-jacentes, telles qu'une obstruction sévère de la voie d'éjection du ventricule gauche, une déplétion hydrique, une hypotension orthostatique ou couchée.

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

### **Atteintes ophtalmiques**

Des anomalies visuelles, incluant la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC) et des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN) ont été rapportés à la suite de la prise de tadalafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5. Dans la plupart des cas, la CRSC s'est résolue spontanément après l'arrêt du tadalafil. Concernant la NOIAN, les analyses des données observationnelles suggèrent une augmentation du risque de NOIAN aiguë après administration de tadalafil ou d'autres inhibiteurs de la PDE5 chez les hommes présentant une dysfonction érectile. Ce risque peut concerner tous les patients exposés au tadalafil. Par conséquent, les patients doivent être avertis que, en cas d'anomalie visuelle soudaine, de diminution de l'acuité visuelle et/ou de distorsion visuelle, ils doivent arrêter la prise de TADALAFIL ACCORD et consulter immédiatement un médecin (voir rubrique 4.3).

### **Diminution ou perte soudaine de l'audition**

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

### **Insuffisances rénale et hépatique**

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

Les données cliniques concernant la sécurité d'emploi de TADALAFIL ACCORD à dose unique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Classe C de Child-Pugh) sont limitées. La prise quotidienne n'a pas été évaluée chez l'insuffisant hépatique. Si TADALAFIL ACCORD est prescrit, le médecin prescripteur devra procéder à une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

### **Priapisme et malformation anatomique du pénis**

Les patients ayant des érections d'une durée de 4 heures ou plus doivent être informés qu'il faut chercher une assistance médicale immédiate. Si le priapisme n'est pas traité immédiatement, des lésions du tissu pénien et une impuissance permanente peuvent en résulter.

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

### **Utilisation avec des inhibiteurs du CYP3A4**

TADALAFIL ACCORD doit être prescrit avec prudence chez les patients utilisant des inhibiteurs sélectifs du CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, kétoconazole, itraconazole et érythromycine) ; une augmentation de l'exposition (AUC) au tadalafil ayant été observée en association avec ces médicaments (voir rubrique 4.5).

### **TADALAFIL ACCORD et autres traitements de la dysfonction érectile**

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

### **Prostacycline et analogues**

L'efficacité et la tolérance du tadalafil administré en association à la prostacycline ou à ses analogues n'ont pas été étudiées lors des études cliniques contrôlées. La prudence est donc recommandée en cas d'administration concomitante.

### **Bosentan**

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

### **Lactose**

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

### **Sodium**

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

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

Les études d'interaction ont été conduites avec la dose de 10 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, celles-ci ne permettent pas d'exclure la possibilité d'interactions cliniquement pertinentes à des doses plus fortes.

### Effets d'autres sur le tadalafil

#### Inhibiteurs du cytochrome P450

Le tadalafil est principalement métabolisé par le CYP3A4. En présence d'un inhibiteur sélectif du CYP3A4, le kétoconazole (200 mg par jour), l'exposition (AUC) au tadalafil (10 mg) est multipliée par 2 et la  $C_{max}$  majorée de 15 % par rapport aux valeurs de l'AUC et de la  $C_{max}$  observées sous tadalafil seul. A la dose de 400 mg par jour, le kétoconazole multiplie par 4 l'exposition (AUC) au tadalafil (20 mg) et augmente la  $C_{max}$  de 22 %. Le ritonavir, antiprotéase inhibiteur du CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 et du CYP2D6 (200 mg deux fois par jour), multiplie par 2 l'exposition (AUC) au tadalafil (20 mg), sans modification de la  $C_{max}$ . Le ritonavir (500 mg ou 600 mg deux fois par jour) a augmenté l'exposition (AUC) 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, d'autres antiprotéases, comme le saquinavir, et d'autres inhibiteurs du CYP3A4, comme 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 du tadalafil (voir rubrique 4.4). L'incidence des effets indésirables mentionnés à la rubrique 4.8 pourrait par conséquent être augmentée.

#### Transporteurs

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

#### Inducteurs du cytochrome P450

La rifampicine, inducteur du CYP3A4, diminue de 88 % l'AUC du tadalafil par rapport aux AUC déterminées pour le tadalafil seul (10 mg). Cette diminution peut réduire l'efficacité du tadalafil ; la valeur de cette réduction n'est pas connue. Une diminution des concentrations plasmatiques du tadalafil ne peut être écartée lors de l'association à d'autres inducteurs du CYP3A4, tels que le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine.

#### Antagonistes aux récepteurs de l'endothéline-1 (par exemple 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 le  $C_{max}$  de 27 % lors de l'administration concomitante en doses répétées. L'efficacité du tadalafil chez les patients déjà traités par bosentan n'a pas été démontrée de façon concluante (voir rubriques 4.4 et 5.1). Le tadalafil n'a pas modifié l'exposition (AUC et  $C_{max}$ ) du bosentan ou de ses métabolites.

La tolérance et l'efficacité de l'association du tadalafil avec les autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1 n'ont pas été étudiées.

### Effets du tadalafil sur d'autres médicaments

## Dérivés nitrés

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

## Antihypertenseurs (y compris les 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 peut se prolonger pendant au moins douze heures et se manifester par des symptômes tels que des syncopes.

Par conséquent, cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Dans des études d'interaction réalisées chez un nombre limité de volontaires sains, ces effets n'ont pas été rapportés avec l'alfuzosine et la tamsulosine.

Cependant, chez des patients traités par des alpha-bloquants, et notamment chez les personnes âgées, l'utilisation du tadalafil se fera avec prudence.

Les traitements doivent être débutés à la dose minimale ; et l'ajustement posologique devra se faire progressivement.

La possibilité que le tadalafil puisse augmenter les effets hypotenseurs des médicaments antihypertenseurs a été évaluée dans des études de pharmacologie clinique. Les classes majeures de médicaments antihypertenseurs ont été étudiées, incluant 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 (de type et posologie variés, seuls ou en association avec des diurétiques thiazidiques, des inhibiteurs calciques, des bêtabloquants et/ou des alpha-bloquants). Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé après la prise de 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) en association avec un traitement de l'une ou l'autre 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 semblent être corrélées au degré de contrôle de la pression artérielle. A cet égard, chez les patients de cette étude ayant une pression artérielle correctement contrôlée, la diminution était minime et similaire à celle observée chez les volontaires sains. Chez les patients dont la pression artérielle n'était pas contrôlée, la diminution était plus importante bien qu'elle n'ait pas été associée à une symptomatologie hypotensive chez la majorité d'entre eux. Chez les patients traités simultanément par des médicaments antihypertenseurs, le tadalafil 20 mg peut induire une baisse de la pression artérielle (à l'exception des alpha-bloquants - doxazosine, voir ci-dessus), généralement mineure et vraisemblablement sans conséquence clinique.



L'analyse des données des essais cliniques de phase III n'a pas montré de différence concernant les événements indésirables survenus chez les patients prenant du tadalafil avec ou sans traitement antihypertenseur. Cependant, des conseils cliniques appropriés doivent être donnés aux patients concernant la possibilité d'une diminution de la pression artérielle en cas de traitement concomitant par des médicaments antihypertenseurs.

### Riociguat

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

### Inhibiteurs de la 5- alpha réductase

Dans un essai clinique comparant l'administration simultanée de 5 mg de tadalafil et 5 mg de finastéride à un placebo et 5 mg de finastéride pour soulager les symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate, aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié.

Aucune étude d'interaction médicamenteuse évaluant les effets du tadalafil et des inhibiteurs de la 5- alpha réductase (5-ARI) n'ayant été effectuée, il conviendra d'être prudent en cas d'administration concomitante de tadalafil et de 5-ARI.

### Substrats du CYP1A2 (par exemple la théophylline)

Une étude de pharmacologie clinique d'L'administration concomitante de tadalafil 10 mg et de théophylline (un inhibiteur non sélectif de la phosphodiesterase) n'a montré aucune interaction pharmacocinétique. Le seul effet pharmacodynamique rapporté a été une légère augmentation (3,5 battements/min) de la fréquence cardiaque. Même si dans cette étude cet effet a été considéré comme mineur et sans signification clinique, cet effet devra être cependant pris en considération en cas d'administration concomitante de ces médicaments.

### Contraceptifs oraux

A l'état d'équilibre, le tadalafil (à la dose de 40 mg une fois par jour) a augmenté l'exposition systémique à l'éthinyl?stradiol (AUC) de 26 % et la concentration maximale  $C_{max}$  de 70 % par rapport aux contraceptifs oraux administrés avec le placebo. Il n'a pas été mis en évidence d'effet statistiquement significatif du tadalafil sur le levonorgestrel, ce qui suggère que l'effet sur l'éthinyl?stradiol est dû à l'inhibition de la sulfatation intestinale par le tadalafil. Cependant la signification clinique de cette hypothèse reste incertaine.

### Terbutaline

Une augmentation de l'AUC et de la  $C_{max}$  similaire à celle observée avec l'éthinyl?stradiol peut être attendue lors d'une administration orale de terbutaline, probablement du fait de l'inhibition de la sulfatation intestinale par le tadalafil. Cependant la signification clinique de cette hypothèse reste incertaine.

### Alcool

Les concentrations en alcool (concentration sanguine maximale moyenne de 0,08 %) n'ont pas été affectées par l'administration concomitante de tadalafil (10 ou 20 mg). En particulier, aucune

modification des concentrations de tadalafil n'a été observée trois heures après l'administration concomitante d'alcool, l'alcool étant administré de manière à favoriser son absorption (jeûne pendant une nuit et absence d'alimentation jusqu'à 2 heures après la prise d'alcool).

Le tadalafil (20 mg) n'augmente pas la baisse moyenne de la pression artérielle due à l'alcool (à la dose de 0,7 g/kg soit approximativement 180 mL d'alcool à 40 % [vodka] chez un homme de 80 kg). Chez certains sujets, des sensations de vertiges et une hypotension orthostatique ont été observées.

Lorsque le tadalafil était administré avec de plus faibles doses d'alcool (0,6 g/kg), aucune hypotension n'était observée. De même, les sensations de vertiges étaient aussi fréquentes que lors de la prise d'alcool seul. Le tadalafil (10 mg) n'augmente pas l'effet de l'alcool sur les fonctions cognitives.

#### Médicaments métabolisés par le cytochrome P450

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

#### Substrats du CYP2C9 (par exemple la warfarine-R)

Le tadalafil (10 mg et 20 mg) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition (AUC) à la warfarine-S ou à la warfarine-R (substrat du CYP2C9), et n'affecte pas les changements du taux de prothrombine induits par la warfarine.

#### Acide acétylsalicylique

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

#### Médicaments antidiabétiques

Aucune étude d'interaction spécifique avec les traitements antidiabétiques n'a été conduite.

### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

#### **Grossesse**

Les données existantes de l'utilisation du tadalafil chez la femme enceinte sont limitées. Les études chez l'animal ne révèlent pas d'effets nocifs, directs ou indirects, sur le déroulement de la grossesse, le développement de l'embryon/du fœtus, l'accouchement et le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de TADALAFIL ACCORD 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 enfants allaités ne peut être exclu. TADALAFIL ACCORD ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

#### **Fertilité**

Des effets pouvant être un indicateur d'une altération de la fertilité ont été observés chez des chiens. De plus, deux études cliniques suggèrent que ces effets sont peu probables chez l'homme, malgré une diminution de la concentration du sperme observée chez certains hommes (voir rubriques 5.1 et 5.3).

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

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

#### 4.8. Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

Dysfonction érectile chez les hommes adultes

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients prenant du tadalafil pour le traitement de la dysfonction érectile ou de l'hypertrophie bénigne de la prostate étaient les 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 tadalafil en prise quotidienne surviennent dans les 10 à 30 premiers jours suivant le début du traitement.

##### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés à partir de déclarations spontanées et dans les essais cliniques contrôlés versus placebo (portant sur un total de 8 022 patients traités par tadalafil et de 4 422 patients sous placebo) pour un traitement à la demande et en prise quotidienne de la dysfonction érectile et un traitement en prise quotidienne de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

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

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				
		Réactions d'hypersensibilité	?dème de Quincke <sup>2</sup>	
Affections du système nerveux				

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
	Céphalées	Sensations vertigineuses	Accident vasculaire cérébral <sup>1</sup> (y compris évènements hémorragiques), Syncope, Accidents ischémiques transitoire <sup>1</sup> , Migraine <sup>2</sup> , Convulsions, Amnésie transitoire	
Affections oculaires				
		Vision trouble, Sensations décrites comme des douleurs oculaires	Anomalie du champ visuel, ?dème des paupières, Hyperhémie conjonctivale, Neuropathie optique ischémique antérieure non-artéritique (NOIAN) <sup>2</sup> , Occlusion vasculaire rétinienne <sup>2</sup>	Choriorétinopathie séreuse centrale
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
		Acouphènes	Perte soudaine de l'audition	
Affections cardiaques <sup>1</sup>				
		Tachycardie, Palpitations	Infarctus du myocarde, Angor instable <sup>2</sup> , Arythmie ventriculaire <sup>2</sup>	
Affections vasculaires				
	Bouffées vasomotrices	Hypotension <sup>3</sup> , Hypertension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
	Congestion nasale	Dyspnée, Epistaxis		

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales				
	Dyspepsie	Douleur abdominale, Vomissements, Nausées, Reflux gastro- ?sophagien		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
		Rash,	Urticaire, Syndrome de Stevens- Johnson <sup>2</sup> Dermatite exfoliative <sup>2</sup> , Hyperhidrose (transpiration excessive)	
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
	Douleurs dorsales, Myalgies, Douleurs des extrémités			
Affections du rein et des voies urinaires				
		Hématurie		
Affections des organes de reproduction et du sein				
		Erections prolongées	Priapisme <sup>2</sup> , Hémorragie pénienne, Hémospemie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
		Douleur thoracique <sup>1</sup> , ?dème périphérique, Fatigue	?dème facial <sup>2</sup> , Mort subite d'origine cardiaque 1,2	

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

(2) Des effets indésirables non observés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo ont été rapportés lors de la surveillance après commercialisation.

(3) Plus souvent rapportée chez les patients prenant du tadalafil et déjà traités par des antihypertenseurs.

## Description d'effets indésirables sélectionnés

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

## Autres populations particulières

Les données issues des essais cliniques réalisés chez des patients de plus de 65 ans traités par tadalafil pour une dysfonction érectile ou une hypertrophie bénigne de la prostate sont limitées. Dans les essais cliniques réalisés chez des patients traités par du tadalafil à la demande pour une dysfonction érectile, des diarrhées ont été signalées plus fréquemment chez les patients de plus de 65 ans.

Dans les essais cliniques réalisés chez des patients traités par 5 mg de tadalafil en prise quotidienne pour une hypertrophie bénigne de la prostate, des sensations vertigineuses et des diarrhées ont été signalées plus fréquemment chez les patients de plus de 75 ans.

### **Hypertension Artérielle Pulmonaire chez les hommes adultes**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, ayant eu lieu chez 10 % ou plus des patients inclus dans le groupe de sujets traités par tadalafil 40 mg, étaient les céphalées, les nausées, les douleurs dorsales, la dyspepsie, les bouffées vasomotrices, les myalgies, l'inflammation du nasopharynx et les douleurs des membres. Les effets indésirables rapportés étaient transitoires, et généralement d'intensité légère ou modérée. Il existe peu de données sur les effets indésirables chez les patients de plus de 75 ans.

Dans l'étude pivot contrôlée versus placebo conduite avec tadalafil dans 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 par du placebo. La durée du traitement était de 16 semaines. La fréquence totale des arrêts dus à des effets indésirables était faible (tadalafil 11 %, placebo 16 %). Trois cent cinquante-sept (357) sujets ayant terminé l'étude pivot ont été inclus dans une étude de suivi à long terme. Les doses étudiées étaient 20 mg et 40 mg une fois par jour.

## Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés dans l'étude clinique contrôlée versus placebo chez des patients souffrant d'HTAP et traités par tadalafil. Certains effets indésirables rapportés lors des études cliniques et/ou après commercialisation du tadalafil dans le traitement de la dysfonction érectile chez l'homme ont également été inclus dans le tableau. Ces événements ont été soit classés en « fréquence indéterminée » lorsque la fréquence chez les patients atteints d'HTAP ne pouvait être estimée à partir des données disponibles, soit classés dans l'une des fréquences, se basant sur les données cliniques issues de l'étude pivot contrôlée versus placebo de tadalafil.

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

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				
	Réactions d'hypersensibilité 5			?dème de Quincke

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux				
Céphalées <sup>6</sup>	Syncope, Migraine <sup>5</sup>	Convulsions <sup>5</sup> , amnésie transitoire <sup>5</sup>		Accident vasculaire cérébral <sup>2</sup> (y compris événements hémorragiques)
Affections oculaires				
	Vision trouble			Anomalie du champ visuel, Neuropathie optique ischémique antérieure non-artéritique (NOIAN), Occlusion vasculaire rétinienne
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
		Acouphènes		Perte soudaine de l'audition
Affections cardiaques				
	Palpitations <sup>2,5</sup>	Mort subite d'origine cardiaque <sup>2,5</sup> , Tachycardie <sup>2,5</sup>		Infarctus du myocarde <sup>2</sup> , Angor instable, Arythmie ventriculaire
Affections vasculaires				
Bouffées vasomotrices	Hypotension	Hypertension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Nasopharyngite (incluant congestion nasale, congestion sinusale, rhinite)	Epistaxis			
Affections gastro-intestinales				
Nausée, dyspepsie (incluant douleurs abdominales <sup>3</sup> )	Vomissement, reflux gastro- oesophagiens			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
	Rash	Urticaire <sup>5</sup> , Hyperhidrose (transpiration excessive) <sup>5</sup>		Syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliative
Affections musculo-squelettiques et systémiques				

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Douleurs dorsales, Myalgies, Douleurs des membres (y compris sensation d'inconfort au niveau des membres)				
Affections du rein et des voies urinaires				
		Hématurie		
Affections des organes de reproduction et du sein				
	Augmentation du saignement utérin <sup>4</sup>	Priapisme <sup>5</sup> , Hémorragie pénienne, Hémospemie		Erections prolongées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
	Douleur thoracique <sup>2</sup> , ?dème facial			

(1) Evénements non rapportés lors des études d'enregistrement et ne pouvant être estimés à partir des données disponibles. Les effets indésirables inclus dans le tableau résultent des données issues de l'utilisation du tadalafil dans le traitement des troubles de la fonction érectile lors de la surveillance depuis la mise sur le marché ou au cours des études cliniques.

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

(3) Les termes MedDRA (version actuelle) inclus sont inconfort abdominal, douleur abdominale, douleur abdominale basse (hypogastralgie), douleur abdominale haute (épigastralgie) et inconfort gastrique.

(4) Les termes cliniques non-MedDRA pour inclure les saignements menstruels anormaux/excessifs sont ménorragie, métrorragie, ménométrorragie ou hémorragie vaginale.

(5) Les effets indésirables inclus dans le tableau résultent des données issues de l'utilisation du tadalafil dans le traitement des troubles de la fonction érectile lors de la surveillance depuis la mise sur le marché ou au cours des études cliniques ; et en outre, les fréquences estimées sont basées sur seulement 1 ou 2 patients ayant subi l'effet indésirable dans l'étude pivot contrôlée versus placebo tadalafil.

(6) Les céphalées étaient l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté. Les céphalées peuvent apparaître en début du traitement ; et diminuer au cours du temps même si le traitement est poursuivi.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.



Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

## 4.9. Surdosage

Des doses uniques allant jusqu'à 500 mg ont été données à des sujets sains et des doses multiples allant jusqu'à 100 mg par jour ont été données à des patients. Les événements indésirables ont été similaires à ceux observés avec des doses plus faibles. En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être mises en œuvre selon les besoins. L'élimination du tadalafil par hémodialyse est négligeable.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

#### Mécanisme d'action

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

#### Dysfonction érectile

Lorsque la stimulation sexuelle provoque la libération locale de monoxyde d'azote, l'inhibition de la PDE5 par le tadalafil entraîne une augmentation du taux de GMPc dans les corps caverneux. Il en résulte un relâchement des muscles lisses et l'afflux sanguin dans les tissus péniens, permettant ainsi l'obtention d'une érection. Le tadalafil n'a pas d'effet en l'absence de stimulation sexuelle.

#### Hypertension Artérielle Pulmonaire

L'hypertension artérielle pulmonaire est associée à une diminution de la libération de monoxyde d'azote par l'endothélium vasculaire et à une réduction des concentrations de GMPc dans les muscles lisses vasculaires pulmonaires. La PDE5 est la phosphodiesterase prédominante dans le système vasculaire pulmonaire. L'inhibition de la PDE5 par le tadalafil augmente les concentrations en GMPc provoquant une relaxation des cellules musculaires lisses des vaisseaux pulmonaires et une vasodilatation au niveau pulmonaire.

#### Effets pharmacodynamiques

Des études in vitro ont montré que le tadalafil était 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 important sur la PDE5 que sur les autres phosphodiesterases. L'effet du tadalafil est > 10 000 fois plus puissant sur la PDE5 que sur la PDE1, la PDE2 et la PDE4, 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, enzyme présente dans le cœur et les vaisseaux sanguins. Cette sélectivité pour la PDE5 par rapport à la PDE3 est importante car la PDE3 intervient dans la

contractilité cardiaque. Par ailleurs, le tadalafil est environ 700 fois plus puissant sur la PDE5 que sur la PDE6, une enzyme présente dans la rétine qui est 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 évalué en ambulatoire chez 1 054 patients la période de réponse au tadalafil à la demande. Le tadalafil améliore de façon statistiquement significative la fonction érectile et la possibilité d'avoir un rapport sexuel réussi jusqu'à 36 heures après la prise, ainsi que la possibilité pour les patients d'obtenir et de maintenir des érections suffisantes pour des rapports sexuels réussis, dès la 16<sup>e</sup> minute après la prise de la dose par rapport au placebo. Le tadalafil administré à des sujets sains n'a pas entraîné de différence significative, par rapport au placebo, de la pression artérielle systolique et diastolique en position allongée (baisse maximale moyenne de 1,6/0,8 mm Hg, respectivement), de la pression artérielle systolique et diastolique en position debout (baisse maximale moyenne de 0,2/4,6 mm Hg, 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 couleurs de FarnsworthMunsell. Ce résultat est compatible avec la faible affinité du tadalafil pour la PDE6 par rapport à la PDE5. Au cours de toutes les études cliniques, des modifications de la vision des couleurs ont été rarement rapportées (< 0,1 %).

Trois études ont été conduites chez des hommes pour évaluer l'effet potentiel de CIALIS 10 mg (une étude de 6 mois) et 20 mg (une étude de 6 mois et une de 9 mois), administrés quotidiennement, sur la spermatogenèse. Dans deux de ces études, il a été observé une diminution du nombre des spermatozoïdes ainsi qu'une diminution de la concentration du sperme, en relation avec le traitement par tadalafil mais de signification clinique peu probable. Ces effets n'ont pas été associés à la modification des autres paramètres, tels que la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes, ainsi que le taux de FSH (hormone folliculo-stimulante).

Le tadalafil a été évalué au cours de 16 essais cliniques à des doses variant de 2 à 100 mg, chez 3250 patients atteints de dysfonction érectile de sévérité légère, modérée ou sévère et d'étiologies variées, d'âges (extrêmes 21-86 ans) et d'origines ethniques différents. La plupart des patients présentaient une dysfonction érectile depuis au moins un an. Dans les études sur la population générale où l'efficacité était le critère principal, 81 % des patients ont rapporté que le tadalafil améliorerait leurs érections par comparaison à 35 % sous placebo. De même, les patients atteints de dysfonction érectile, quelle qu'en soit la sévérité, ont rapporté une amélioration des érections sous tadalafil (86 %, 83 % et 72 % pour les formes légères, modérées et sévères respectivement, par comparaison à 45 %, 42 % et 19 % sous placebo). Dans les études où l'efficacité était le critère principal, 75 % des tentatives de rapport sexuel ont été réussies chez les patients traités par le tadalafil, par comparaison à 32 % sous placebo.

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

### **Hypertension Artérielle Pulmonaire chez l'adulte**

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

Les patients étaient randomisés dans un des 5 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 une HTAP idiopathique, associée à une connectivite, à l'utilisation d'anorexigène, à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), à une communication inter-auriculaire, ou associée à une cardiopathie congénitale avec shunt gauche-droit corrigée chirurgicalement depuis au moins 1 an (par exemple, communication interventriculaire, persistance du canal artériel). L'âge moyen des patients était de 54 ans (extrêmes : 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. A l'entrée dans l'étude, la distance de marche moyenne parcourue en 6 minutes était de 343,6 mètres.

Le critère principal d'efficacité était le changement de la distance de marche parcourue en 6 minutes entre l'état initial et la semaine 16. Seul le tadalafil 40 mg a atteint le niveau de significativité défini dans le protocole avec une augmentation ajustée médiane de la distance de marche parcourue en 6 minutes, de 26 mètres ( $p=0,0004$ ; IC 95% : [9,5;44,0]; Méthode pré-spécifiée de Hodges-Lehman) (moyenne 33 mètres, IC 95% : [15,2;50,3]). L'amélioration de la distance de marche s'est manifestée dès 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 a été demandé aux patients de retarder la prise du médicament expérimental afin d'estimer la concentration minimale efficace de la substance active.

Les résultats étaient dans l'ensemble cohérents entre les sous-groupes déterminés en fonction de l'âge, du sexe, de l'étiologie de l'HTAP, de la classe fonctionnelle OMS à l'état initial et de la distance de marche parcourue en 6 minutes. L'augmentation ajustée médiane de la distance de marche parcourue en 6 minutes, était de 17 mètres ( $p=0,09$ ; IC 95% : [-7,1;43,0]; Méthode pré-spécifiée de Hodges-Lehman) (moyenne 23 mètres, IC 95% : [-2,4;47,8]) chez les patients recevant du tadalafil 40 mg en association avec du bosentan ( $n=39$ ). Elle était de 39 mètres ( $p<0.01$ , IC 95% : [13,0;66,0] ; Méthode pré-spécifiée de Hodges-Lehman) (moyenne 44 mètres, IC 95% : [19,7;69,0]) chez les patients recevant du tadalafil 40 mg seul ( $n=37$ ).

La proportion de patients dont la classe fonctionnelle OMS s'est améliorée à la semaine 16 était similaire dans le groupe tadalafil 40 mg et dans le groupe placebo (23 % vs. 21 %). L'incidence de la dégradation de l'état clinique à la semaine 16 était moins importante dans le groupe tadalafil 40 mg (5 %; 4 sur 79 patients) que dans le groupe placebo (16 %; 13 sur 82 patients). Les variations des scores de dyspnée de Borg étaient faibles et non significatives dans le groupe placebo et dans le groupe tadalafil 40 mg.

## **Population pédiatrique**

Une seule étude a été réalisée avec tadalafil dans la population pédiatrique chez des enfants présentant une myopathie de Duchenne et dans laquelle aucune preuve d'efficacité n'a été constatée. L'étude était randomisée en 3 groupes parallèles, en double aveugle, contrôlée contre placebo, incluant 331 garçons âgés de 7 à 14 ans atteints de myopathie de Duchenne recevant simultanément un traitement par corticostéroïdes. L'étude comportait une période de 48 semaines en double-aveugle pendant laquelle les patients étaient randomisés pour recevoir quotidiennement du tadalafil 0,3 mg/kg, du tadalafil 0,6 mg/kg ou un placebo. Il n'a pas été mis en évidence d'efficacité du tadalafil en termes de réduction du déclin de la capacité à l'exercice

mesurée par la distance de marche parcourue en 6 minutes qui était le critère principal. La variation moyenne de la distance de marche parcourue en 6 minutes à 48 semaines de traitement (méthode des moindres carrés) était de -51,0 mètres (m) dans le groupe placebo, comparé à -64,7 m dans le groupe tadalafil 0,3 mg/kg ( $p = 0,307$ ) et -59,1 m dans le groupe tadalafil 0,6 mg/kg ( $p = 0,538$ ). De plus, l'analyse des critères secondaires n'a pas mis en évidence d'efficacité. Les résultats de sécurité globale dans cette étude étaient dans l'ensemble cohérents avec le profil de sécurité connu du tadalafil et avec les effets indésirables attendus dans une population pédiatrique atteinte de myopathie de Duchenne recevant des corticostéroïdes.

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

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption**

Le tadalafil est facilement absorbé et les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) moyennes observées sont atteintes en moyenne 2 heures après administration par voie orale. La biodisponibilité absolue du tadalafil après administration orale n'a pas été déterminée.

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

### **Distribution**

Le volume moyen de distribution est d'environ 63 L, 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 modifiée par l'insuffisance rénale.

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

### **Biotransformation**

Le tadalafil est essentiellement métabolisé par l'iso-enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP). Le principal métabolite circulant est le dérivé méthylcatéchol glucuronide. Ce métabolite est au moins 13 000 fois moins puissant que le tadalafil sur la PDE5. En conséquence, il ne devrait pas être cliniquement actif aux concentrations observées.

### **Élimination**

La clairance moyenne du tadalafil est d'environ 2,5 L/h après administration par voie orale et la demi-vie moyenne est de 17,5 heures chez les sujets sains. Le tadalafil est essentiellement excrété sous forme de métabolites inactifs, principalement dans les selles (environ 61 % de la dose) et, à un moindre degré, dans les urines (environ 36 % de la dose).

### **Linéarité/non-linéarité**

Pour des doses comprises entre 2,5 et 20 mg, l'exposition systémique (AUC) augmente proportionnellement à la dose. Entre 20 mg et 40 mg, une augmentation de l'exposition plus faible que la proportionnelle est observée. Lors de prises unitaires quotidiennes de tadalafil 20

mg et 40 mg, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 5 jours et l'exposition est environ 1,5 fois celle observée après une dose unique.

## **Pharmacocinétique de la population**

La pharmacocinétique déterminée avec une approche démographique chez les patients atteints de dysfonction érectile est similaire à la pharmacocinétique chez les sujets sans dysfonction érectile.

Chez les patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire et ne recevant pas de bosentan, l'exposition systémique moyenne à l'état d'équilibre de tadalafil après administration de tadalafil 40 mg était 26 % plus élevée que celle des volontaires sains. Il n'y a pas eu de différence cliniquement pertinente de la  $C_{max}$  par rapport aux volontaires sains. Les résultats suggèrent que la clairance du tadalafil est plus faible chez les patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire que chez les volontaires sains.

## **Populations particulières**

### **Sujets âgés**

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

### **Insuffisance rénale**

Des études de pharmacologie clinique utilisant des doses uniques de tadalafil (5 mg à 20 mg), ont montré que l'exposition au tadalafil (AUC) était approximativement doublée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 51 à 80 mL/min) ou modérée (clairance de la créatinine 31 à 50 mL/min), ainsi que chez les sujets présentant une insuffisance rénale terminale traités par hémodialyse. Chez les patients hémodialysés, la  $C_{max}$  était supérieure de 41 % à celle observée chez des sujets sains. L'élimination du tadalafil par hémodialyse est négligeable.

Du fait du risque d'augmentation de l'exposition systémique au tadalafil (AUC), et compte tenu de l'expérience clinique limitée et de l'impossibilité d'éliminer le tadalafil par dialyse, le tadalafil n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

### **Insuffisance hépatique**

L'exposition systémique (AUC) au tadalafil, chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh, classes A et B), est comparable à l'exposition systémique observée chez des sujets sains après administration d'une dose de 10 mg. Peu de données cliniques de tolérance sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh, classe C).

Si TADALAFIL ACCORD est prescrit, le médecin prescripteur devra procéder à une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque. Aucune donnée n'est disponible sur l'administration de doses supérieures à 10 mg de tadalafil chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

### **Patients diabétiques**

L'exposition systémique (AUC) du tadalafil chez les sujets diabétiques est environ 19 % plus faible que l'AUC déterminée chez des sujets sains après une dose de 10 mg. Cette différence

d'exposition ne nécessite pas d'ajustement posologique.

### Race (ethnie)

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

### Sexe

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

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les données non-cliniques issues des études conventionnelles 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 ni de fœtotoxicité n'a été observé chez des rates ou des souris recevant jusqu'à 1000 mg/kg/jour de tadalafil. Dans des études de développement prénatal et postnatal effectuées chez le rat, la dose sans effet était de 30 mg/kg/jour. Chez la rate gestante, l'AUC correspondant au produit sous forme libre à cette dose était environ 18 fois plus élevée que l'AUC déterminée pour une dose de 20 mg chez l'homme.

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté, croscarmellose sodique, hypromellose, cellulose microcristalline, stéarate de sorbitan, stéarate de magnésium.

#### Pelliculage :

Lactose monohydraté, hypromellose, triacétine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), talc.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

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**

2, 4, 8, 12, 14, 28, 30, 56 et 60 comprimés pelliculés sous plaquettes  
(Aluminium/PVC/PE/PVDC)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6. Précautions particulières d'élimination**

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

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

##### **ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS**

635 RUE DE LA CHAUDE RIVIERE

59000 LILLE

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

- 34009 300 651 4 3 : 2 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PE/PVdC).
- 34009 300 651 5 0 : 4 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PE/PVdC).
- 34009 300 651 6 7 : 8 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PE/PVdC).
- 34009 300 651 8 1 : 12 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PE/PVdC).
- 34009 301 307 7 3 : 14 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PE/PVdC).
- 34009 301 307 9 7 : 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PE/PVdC).
- 34009 301 308 0 3 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PE/PVdC).
- 34009 300 651 9 8 : 56 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PE/PVdC).
- 34009 300 652 0 4 : 60 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC/PE/PVdC).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

# **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.