ANSM - Mis à jour le : 26/06/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TADALAFIL TEVA 10 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tadalafil..... 10 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé de 10 mg contient environ 177 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Les comprimés sont ovales, de couleur ocre à jaune, comportant la mention « 10 » gravée sur une face. L'autre face du comprimé est lisse. Longueur : 11,1 mm. Largeur : 6,4 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte.

Une stimulation sexuelle est requise pour que tadalafil soit efficace.

TADALAFIL TEVA n'est pas indiqué chez la femme.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Hommes adultes

D'une manière générale, la dose recommandée de TADALAFIL TEVA 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 TEVA 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 TEVA (au moins deux fois par semaine), la prise d'un comprimé par jour, avec des doses plus faibles de TADALAFIL TEVA

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.

Populations particulières

Hommes âgés

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

Hommes atteints d'insuffisance rénale

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

Hommes atteints d'insuffisance hépatique

La dose recommandée de tadalafil 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 (classe C de Child-Pugh), les données cliniques de tolérance sont limitées ; de ce fait, en cas de prescription de tadalafil, 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).

Hommes atteints de diabète

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

TADALAFIL TEVA est disponible en comprimés pelliculés dosés à 10 mg pour une utilisation par voie orale.

4.3. Contre-indications

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

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. Le tadalafil est donc contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des

dérivés nitrés sous n'importe quelle forme (voir rubrique 4.5).

Le tadalafil 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 mmHg) ou une hypertension artérielle non contrôlée,
- les patients ayant eu un accident vasculaire cérébral au cours des 6 derniers mois.

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

L'administration concomitante d'inhibiteurs de 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 TEVA

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 du tadalafil 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.

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 choriorétinopathie séreuse centrale (CRSC) et des cas de NOIAN (neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique) ont été rapportés à la suite de la prise de tadalafil et d’autres inhibiteurs de la PDE5. Dans la plupart des cas, 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 TEVA 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.

Insuffisance hépatique

Les données cliniques concernant la sécurité d'emploi du tadalafil à dose unique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) sont limitées. Si TADALAFIL TEVA 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.

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

Utilisation avec des inhibiteurs du CYP3A4

TADALAFIL TEVA 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 (ASC) au tadalafil ayant été observée en association avec ces médicaments (voir rubrique 4.5).

TADALAFIL TEVA et autres traitements de la dysfonction érectile

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'association du 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.

Excipients

Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit 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 substances 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 (ASC) au tadalafil (10 mg) est multipliée par 2 et la C_{max} majorée de 15 % par rapport aux valeurs de l'ASC et de la C_{max} observées sous tadalafil seul. A la dose de 400 mg par jour, le kétoconazole multiplie par 4 l'exposition (ASC) 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 (ASC) au tadalafil (20 mg), sans modification de la C_{max}. 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 de 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'ASC du tadalafil par rapport aux ASC 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.

Effets du tadalafil sur d'autres médicaments

Dérivés nitrés

Les études cliniques ont montré que le tadalafil (5, 10 et 20 mg) majorait les effets hypotenseurs des dérivés nitrés. L'administration de tadalafil à des patients qui reçoivent des dérivés nitrés sous n'importe quelle forme est 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 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 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 bêta-bloquants (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 bêta-bloquants 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 le volontaire

sain. 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, 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'administration concomitante de tadalafil 10 mg et de théophylline (un inhibiteur non sélectif de la phosphodiestérase) 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.

Ethinylestradiol et terbutaline

Il a été montré que le tadalafil entraînait une augmentation de la biodisponibilité orale de l'éthinylestradiol ; une augmentation similaire est prévisible en cas d'administration orale de terbutaline, même si la conséquence clinique de cette augmentation est 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 (ASC) 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

TADALAFIL TEVA n'est pas indiqué chez la femme.

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients prenant du tadalafil pour le traitement de la dysfonction érectile ou de l’hypertrophie bénigne de la prostate sont les suivants : céphalées, dyspepsie, douleurs dorsales et myalgies dont les incidences augmentent avec l’augmentation de la dose de tadalafil. Les effets indésirables rapportés étaient transitoires et, généralement d'intensité légère ou modérée. La majorité des céphalées rapportées avec le tadalafil en prise quotidienne 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 (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, 1/100), rare (? 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	Œdème de Quincke[2]	
Affections du système nerveux				
	Céphalées	Sensations vertigineuses	Accident vasculaire cérébral[1] (y compris évènements hémorragiques), Syncope, Accidents ischémiques transitoires[1], Migraine[2], Convulsions, Amnésie transitoire	

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections oculaires				
		Vision trouble, Sensations décrites comme des douleurs oculaires	Anomalie du champ visuel, Œdème des paupières, Hyperhémie conjonctivale, Neuropathie optique ischémique antérieure non-artéritique (NOIAN)[2], Occlusion vasculaire rétinienne[2]	Choriorétinopathie séreuse centrale
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
		Acouphènes	Perte soudaine de l'audition	
Affections cardiaques[1]				
		Tachycardie, Palpitations	Infarctus du myocarde, Angor instable[2], Arythmie ventriculaire[2]	
Affections vasculaires				
	Bouffées vasomotrices	Hypotension[3], Hypertension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
	Congestion nasale	Dyspnée, Epistaxis		
Affections gastro-intestinales				
	Dyspepsie	Douleur abdominale, Vomissements, Nausées, Reflux gastro-œsophagien		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
		Rash	Urticaire, Syndrome de Stevens-Johnson[2], Dermatite exfoliative[2], 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, Hémorragie pénienne, Hémospermie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
		Douleur thoracique[1], Œdème périphérique, Fatigue	Œdème facial[2], Mort subite d'origine cardiaque[1,2]	

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

(2) 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 spécifiques

Une légère augmentation de l'incidence des anomalies de l'ECG, principalement une bradycardie sinusale, a été rapportée chez les patients traités par tadalafil en prise quotidienne, 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.

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 : Médicaments urologiques, médicaments utilisés dans les troubles de l'érection, code ATC : G04BE08.

Mécanisme d'action

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

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 phosphodiestérases. 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 clinique

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^{e} 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 mmHg, respectivement), de la pression artérielle systolique et diastolique en position debout (baisse maximale moyenne de 0,2/4,6 mmHg, respectivement), ni significativement modifié la fréquence cardiaque.

Dans une étude destinée à évaluer les effets du tadalafil sur la vision, aucune altération de la distinction entre les couleurs (bleu/vert) n'a été détectée par le test des 100 couleurs de Farnsworth-Munsell. 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 du tadalafil 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 3 250 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 améliorait 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 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.

Population pédiatrique

Une seule étude a été réalisée 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 TEVA 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.

Elimination

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

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

La pharmacocinétique déterminée chez des patients atteints de dysfonction érectile est semblable à la pharmacocinétique déterminée chez le sujet sain.

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 (ASC) supérieure de 25 % à celle des sujets sains âgés de 19 à 45 ans. Cet effet lié à l'âge n'est pas cliniquement significatif et ne justifie pas d'ajustement posologique.

Insuffisance rénale

Des études de pharmacologie clinique utilisant des doses uniques de tadalafil (5 mg à 20 mg), ont montré que l'exposition au tadalafil (ASC) était 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.

Insuffisance hépatique

L'exposition systémique (ASC) au tadalafil, chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh), 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 (classe C de Child-Pugh). Si TADALAFIL TEVA 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 (ASC) du tadalafil chez les sujets diabétiques est environ 19 % plus faible que l'ASC déterminée chez des sujets sains. Cette différence d'exposition ne nécessite pas d'ajustement posologique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, 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 1 000 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'ASC correspondant au produit sous forme libre à cette dose était environ 18 fois plus élevée que l'ASC déterminée pour une dose de 20 mg chez l'homme.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté, laurilsulfate de sodium, povidone K12, crospovidone, fumarate de stéaryle sodique.

Pelliculage

Poly(alcool vinylique), macrogol, dioxyde de titane (E171), talc, oxyde de fer jaune (E172).

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

Plaquettes en (OPA/aluminium/PVC/aluminium).

Plaquettes en (PVC/ACLAR/PVC/Aluminium).

Plaquettes en (PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Aluminium).

Plaquettes en (PVC/PVdC/Aluminium).

Boîtes de 4, 8, 12, 18 ou 28 comprimés pelliculés sous plaquettes ou de 4 x 1, 8 x 1 ou 24 x 1 comprimé pelliculé sous plaquette prédécoupée unitaire.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

TEVA SANTE

100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE

92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 300 942 0 4 : 4 comprimés pelliculés sous plaquettes (OPA/aluminium-PVC/aluminium).

- 34009 301 021 8 3: 12 comprimés pelliculés sous plaquettes (OPA/aluminium-PVC/aluminium).

- 34009 301 021 9 0: 18 comprimés pelliculés sous plaquettes (OPA/aluminium-PVC/aluminium).

- 34009 300 942 2 8 : 28 comprimés pelliculés sous plaquettes (OPA/aluminium-PVC/aluminium).

- 34009 300 942 3 5 : 4 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/ACLAR/PVC/Aluminium).

- 34009 301 022 0 6: 12 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/ACLAR/PVC/Aluminium).

- 34009 301 022 1 3: 18 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/ACLAR/PVC/Aluminium).

- 34009 300 942 4 2 : 28 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/ACLAR/PVC/Aluminium).

- 34009 300 942 5 9 : 4 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Aluminium).

- 34009 301 022 2 0: 12 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Aluminium).

- 34009 301 022 4 4: 18 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Aluminium).

- 34009 300 942 6 6 : 28 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Aluminium).

- 34009 300 942 7 3 : 4x1 comprimé(s) pelliculé(s) sous plaquette prédécoupée unitaire (OPA/aluminium-PVC/aluminium).

- 34009 300 942 8 0 : 24 x 1 comprimé(s) pelliculé(s) sous plaquette prédécoupée unitaire (OPA/aluminium-PVC/aluminium).

- 34009 300 942 9 7 : 4x 1 comprimé(s) pelliculé(s) sous plaquette prédécoupée unitaire (PVC/ACLAR/PVC/Aluminium).

- 34009 300 943 0 3 : 24 x 1 comprimé(s) pelliculé(s) sous plaquette prédécoupée unitaire (PVC/ACLAR/PVC/Aluminium).

- 34009 300 943 1 0 : 4x 1 comprimé(s) pelliculé(s) sous plaquette prédécoupée unitaire (PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Aluminium).

- 34009 300 943 2 7 : 24x 1 comprimé(s) pelliculé(s) sous plaquette prédécoupée unitaire (PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Aluminium).

- 34009 302 930 2 7 : 4 x 1 comprimé(s) pelliculé(s) sous plaquette prédécoupée unitaire (PVC/PVdC/Aluminium).

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.