ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tadalafil Generics 20 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de tadalafil.

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé pelliculé contient 237,9 mg de lactose (234,5 mg sous forme anhydre et 3,4 mg sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé, rond, biconvexe, de couleur blanche, aux extrémités biseautées (d'environ 10,7 mm de diamètre), portant l'inscription « M » sur une face et « TA20 » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Tadalafil Generics est indiqué chez l'adulte dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients en classe fonctionnelle II et III selon la classification de l'OMS, afin d'améliorer la capacité à l'effort (voir rubrique 5.1).

L'efficacité a été démontrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une connectivite.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et contrôlé uniquement par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'hypertension pulmonaire.

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

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

Insuffisance rénale
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).

Insuffisance hépatique
L'expérience clinique étant limitée à des doses uniques de 10 mg, chez les patients atteints de cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh, classes A et B), 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).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité du tadalafil chez les sujets de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

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.

Infarctus du myocarde récent, durant les 90 jours suivant l'épisode aigu.

Hypotension sévère (< 90/50 mmHg).

- Lors des essais cliniques, il a été montré que le tadalafil potentialisait l'effet hypotenseur des dérivés nitrés. Cet effet résulterait de l'action conjuguée des dérivés nitrés et du tadalafil sur la GMPc et la formation de monoxyde d'azote. L'administration de tadalafil est donc contre-indiquée chez les patients qui reçoivent des dérivés nitrés quelque soit la forme d'administration (voir rubrique 4.5).

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

Patients ayant une perte de la vision d'un œil liée 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).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pathologies cardiovasculaires
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 alpha$_1$ 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.

Ophtalmologiques
Des anomalies visuelles 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. Le patient doit être averti qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, il doit consulter immédiatement un médecin (voir rubrique 4.3). Les patients présentant des troubles héréditaires dégénératifs connus de la rétine comme la rétinite pigmentaire n'ont pas été inclus dans les études cliniques, par conséquent, l'utilisation du tadalafil chez ces patients n'est pas recommandée.

Insuffisances rénale et hépatique
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.

Les patients atteints de 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 situations.

Priapisme et malformation anatomique du pénis
Des cas de priapisme ont été rapportés chez les hommes traités par des inhibiteurs de la PDE5. Les patients ayant des érections d'une durée de 4 heures ou plus doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin immédiatement. La persistance du priapisme peut être à l'origine de lésions du tissu pénien et d'une impuissance permanente.

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

Chez les patients prenant de manière concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que le kétoconazole ou le ritonavir, l'utilisation du tadalafil n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Traitements de la dysfonction érectile
La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'association du tadalafil à d'autres inhibiteurs de la PDE5 ou à d'autres traitements des troubles de la fonction érectile n'ont pas été étudiées. Les patients devront être informés de ne pas prendre le tadalafil avec de tels traitements.

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

Lactose
Les comprimés de Tadalafil Generics contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose, une déficience en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Effets d'autres substances sur le tadalafil

Inhibiteurs du cytochrome P450

Antifongiques azolés (ex. le kétoconazole)
En présence de kétoconazole (200 mg par jour), l'exposition (AUC) au tadalafil (10 mg) en dose unique a été multipliée par 2 et le C_{max} majoré de 15 % par rapport aux valeurs de l'AUC et du C_{max} observées sous tadalafil seul. A la dose de 400 mg par jour de kétoconazole, l'exposition (AUC) au tadalafil (20 mg) en dose unique a été multipliée par 4 et le C_{max} majoré de 22 %.

Antiprotéases (ex. le ritonavir)
Le ritonavir (200 mg deux fois par jour), inhibiteur du CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 et du CYP2D6, a multiplié par 2 l'exposition (AUC) au tadalafil (20 mg) en dose unique, sans modification du C_{max}. Le ritonavir (500 mg ou 600 mg deux fois par jour) a augmenté l'exposition (AUC) au tadalafil (20 mg) en dose unique de 32 % et a diminué le C_{max} de 30 %.

Inducteurs du cytochrome P450

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1 (ex. le 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.

Antibiotiques (ex. la rifampicine)
La rifampicine (600 mg par jour), inducteur du CYP3A4, a diminué l'AUC du tadalafil de 88 % et le C_{max} de 46 % par rapport aux valeurs de l'AUC et du C_{max} déterminées pour le tadalafil seul à la dose de 10 mg.

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. Cette interaction a duré plus de 24 heures et n'était plus détectable 48 heures après la dernière dose de tadalafil. L'administration de tadalafil à des patients qui reçoivent des dérivés nitrés quelque soit la forme d'administration est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

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'interactions réalisées chez un nombre limité de volontaires sains, ces effets n'ont pas été rapportés avec l'alfuzosine ou la tamsulosine.

Le risque d'augmentation de l'effet hypotenseur en cas d'association de tadalafil (10 et 20 mg) avec les antihypertenseurs a été évalué au cours d'études de pharmacologie clinique. Les classes majeures d'antihypertenseurs ont été étudiées soit en monothérapie, soit en association. Des baisses plus importantes de la pression sanguine ont été observées chez les patients prenant plusieurs agents antihypertenseurs et dont l'hypertension n'était pas correctement contrôlée comparé aux patients dont la pression sanguine était bien contrôlée et pour qui la diminution de pression sanguine était minime et similaire à celle des sujets sains. Chez les patients traités simultanément par des antihypertenseurs, le tadalafil 20 mg peut induire une baisse de la pression artérielle, qui (à l'exception de la doxazosine, voir ci-dessus) est, généralement mineure et vraisemblablement sans conséquence clinique.

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, tel que le tadalafil, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Alcool
Les concentrations en alcool n'ont pas été affectées par l'administration concomitante de tadalafil à la dose de 10 mg ou de 20 mg. De plus, aucune modification des concentrations de tadalafil n'a été observée après l'absorption concomitante d'alcool. Le tadalafil (à la dose de 20 mg) n'a pas augmenté l'effet hypotenseur induit par 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), mais chez certains sujets, des sensations de vertiges en position debout et une hypotension orthostatique ont été observées. Le tadalafil (à la dose de 10 mg) n'a pas augmenté l'effet de l'alcool sur les fonctions cognitives.

Substrats du CYP1A2 (ex. la théophylline)
L'administration concomitante de tadalafil 10 mg et de théophylline (un inhibiteur non sélectif de la phosphodiestérase) n'a entraîné aucune interaction pharmacocinétique. Le seul effet pharmacodynamique rapporté a été une légère augmentation (3,5 battements/min) de la fréquence cardiaque.

Substrats du CYP2C9 (ex. la warfarine-R)
Le tadalafil (à la dose de 10 mg et de 20 mg) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition systémique (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.

Substrats des glycoprotéines P (ex. la digoxine)
Le tadalafil (à la dose de 40 mg une fois par jour) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la digoxine.

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'éthinylœstradiol (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'éthinylœstradiol 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'éthinylœstradiol 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.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Les données sur 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 post-natal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de tadalafil pendant la grossesse.

Allaitement
Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré que le tadalafil était excrété dans le lait. Le risque d'exposition du nourrisson ainsi allaité ne peut pas être exclu. Le tadalafil ne doit pas être utilisé chez la femme qui allaite.

Fertilité
Des effets pouvant être indicateur d'une altération de la fertilité ont été observés chez des chiens. Deux études cliniques suggèrent que ces effets sont peu probables chez l'Homme, bien qu'une diminution de la concentration du sperme ait été observée chez certains hommes (voir rubriques 5.1 et 5.3).

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

Le tadalafil n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Bien que la fréquence des 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, 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 le 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 était 20 mg et 40 mg une fois par jour.

Tableau 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 controlée versus placebo du tadalafil.

Estimation 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[1]**
Affections du système immunitaire				
	Réactions d'hyper-sensibilité[5]			Oedème de Quincke
Affections du système nerveux				
Céphalées[6]	Syncope, Migraine[5]	Convulsions[5], Amnésie transitoire[5]		Accident vasculaire cérébral[2] (y compris évènements hémorragiques)
Affections oculaires				
	Vision trouble			Neuropathie optique ischémique antérieure non-artéritique (NOIAN), Occlusion vasculaire rétinienne, Anomalie du champ visuel
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
		Acouphènes		Perte soudaine de l'audition
Affections cardiaques				
	Palpitations[2,5]	Mort subite d'origine cardiaque[2,5], Tachycardie[2,5]		Angor instable, Arythmie ventriculaire, Infarctus du myocarde[2]
Affections vasculaires				
Bouffées vasomotrices	Hypotension	Hypertension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Inflammation du nasopharynx (notamment congestion nasale, congestion des sinus et rhinite)	Epistaxis			
Affections gastro-intestinales				
Nausées, Dyspepsie (notamment douleur/inconfort abdominal[3])	Vomissements, Reflux gastro-œsophagien			

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée[1]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
	Rash	Urticaire[5], Hyperhydrose (transpiration excessive)[5]		Syndrome de Stevens-Johnson, Dermatite exfoliative
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
Myalgies, Douleurs dorsales, 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 des saignements utérins[4]	Priapisme[5], Hémorragie pénienne, Hémospermie		Erections prolongées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
	Œdème facial, Douleur thoracique[2]			

[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 du 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 – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Des sujets sains ont reçu des doses uniques allant jusqu'à 500 mg et des patients atteints de dysfonction érectile ont reçu des doses multiples allant jusqu'à 100 mg par jour. Les effets indésirables ont été similaires à ceux observés avec des doses plus faibles.

En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitement symptomatique doivent être instaurées en fonction de l'état clinique. L'élimination du tadalafil par hémodialyse est très faible.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action
Le tadalafil est un inhibiteur puissant et sélectif de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5), enzyme responsable de la dégradation de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). 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 phosphodiestérase 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 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 cliniques

Efficacité chez les patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo a été conduite chez 405 patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire. Les traitements de fond autorisés incluaient le bosentan (dose de maintenance stable jusqu'à 125 mg deux fois par jour) et les anticoagulants au long cours, la digoxine, les diurétiques et l'oxygène. Plus de la moitié des patients de l'étude (53,3 %) recevaient du bosentan de manière concomitante.

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.

De plus, des améliorations de la qualité de vie évaluées avec l'échelle SF-36 (domaine activité physique, limitations dues à l'état physique, douleurs physiques, santé perçue, vitalité, vie et relations avec les autres) ont été observées dans le groupe tadalafil 40 mg par rapport au placebo. Aucune amélioration n'a été observée dans les domaines limitations dues à l'état psychique et santé psychique de l'échelle SF-36. Des améliorations de la qualité de vie évaluées avec le score index de l'EuroQol (EQ-5D) américaine et anglaise (composante mobilité, autonomie, activités courantes, douleurs/gênes, anxiété/dépression) et avec l'échelle visuelle analogique (EVA) ont été observées dans le groupe tadalafil 40 mg par rapport au groupe placebo.

Des examens de l'hémodynamique cardio-pulmonaire ont été réalisés chez 93 patients. Le tadalafil 40 mg a augmenté le débit cardiaque (0,6 L/min) et a réduit la pression artérielle pulmonaire (-4,3 mmHg) et la résistance vasculaire pulmonaire (-209 dyn.s/cm^5) par rapport à l'état initial (p<0,05). Cependant, des analyses post-hoc ont démontré que les changements par rapport à l'état initial des paramètres hémodynamiques cardio-pulmonaires du groupe traité par tadalafil 40 mg n'étaient pas significativement différents de ceux du groupe placebo.

Traitement à long-terme
357 patients inclus dans l'étude contrôlée versus placebo ont participé à l'étude d'extension à long terme. Parmi eux, 311 patients avaient été traités par du tadalafil pendant au moins 6 mois et 293 pendant 1 an (exposition médiane 365 jours ; extrêmes 2 jours – 415 jours). Le taux de survie à 1 an des patients pour lesquels des données existaient était de 96,4 %. De plus, la distance de marche parcourue en 6 minutes et le niveau de la classe fonctionnelle OMS apparaissent stables chez les patients traités par tadalafil pendant 1 an.

Le tadalafil 20 mg 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).

Population pédiatrique
L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le tadalafil dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (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 4 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 le tadalafil peut donc être pris pendant ou en dehors des repas. L'heure des prises (matin ou soir après administration d'une dose unique de 10 mg) n'a aucun effet cliniquement significatif sur la vitesse ou l'importance de l'absorption.

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

La liaison aux protéines n'est pas 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 de 3,4 L/h à l'état d'équilibre après administration par voie orale et la demi-vie d'élimination terminale moyenne est de 16 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 mg et 20 mg, l'exposition systémique (AUC) au tadalafil augmente proportionnellement avec la dose chez le sujet sain. Entre 20 mg et 40 mg, l'exposition augmente mais dans une proportion plus faible que celle observée pour des doses comprises entre 2,5 mg et 20 mg.

Lors d'une prise quotidienne de tadalafil 20 mg et 40 mg, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 5 jours et l'exposition systémique est approximativement 1,5 fois celle après une administration unique.

Pharmacocinétique de la population de l'indication
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 du 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.

Autres 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 après une dose de 10 mg. 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, le C_{max} était supérieur de 41 % à celui observé chez des sujets sains.

L'élimination du tadalafil par hémodialyse est très faible.

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. Une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfice/risque est préconisée si tadalafil est prescrit. Aucune donnée n'est disponible sur l'administration de doses supérieures à 10 mg de tadalafil chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

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

Patients diabétiques
L'exposition systémique (AUC) au 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 inclu 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, cancérogénèse, 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 à la substance active 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 spermatogénèse chez certains chiens. Voir également rubrique 5.1.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

<u>Noyau du comprimé :</u>
Povidone (K-25)
Laurylsulfate de sodium
Poloxamère 188
Lactose anhydre
Cellulose microcristalline (PH 101)
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

<u>Pelliculage :</u>
Lactose monohydraté
Hypromellose (2910/15 mPa·s) (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Triacétine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC/PE/PVdC-Alu dans des boîtes contenant 28 et 56 comprimés pelliculés.

Plaquettes thermoformées prédécoupées pour délivrance à l'unité en PVC/PE/PVdC-Alu contenant 28 x 1 et 56 x 1 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
France

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

EU/1/16/1153/001
EU/1/16/1153/002
EU/1/16/1153/003
EU/1/16/1153/004

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

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road, Dublin 13
Irlande

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Hongrie

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus,un PGR actualisé doit être soumis :
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tadalafil Generics 20 mg, comprimés pelliculés
tadalafil

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de tadalafil.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Pour plus d'informations, voir la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
28 x 1 comprimés pelliculés
56 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCÉSSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1153/001
EU/1/16/1153/002
EU/1/16/1153/003
EU/1/16/1153/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Tadalafil Generics 20 mg

15. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

16. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tadalafil Generics 20 mg, comprimés pelliculés
tadalafil

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mylan S.A.S.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Tadalafil Generics 20 mg, comprimés pelliculés
tadalafil

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?:
1. Qu'est-ce que Tadalafil Generics et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tadalafil Generics ?
3. Comment prendre Tadalafil Generics ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Tadalafil Generics ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. Qu'est-ce que Tadalafil Generics et dans quel cas est-il utilisé

Tadalafil Generics contient une substance active, le tadalafil.

Tadalafil Generics est un traitement pour l'hypertension artérielle pulmonaire chez les adultes.

Il appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5 (PDE5) qui permet de relaxer les vaisseaux sanguins pulmonaires afin d'améliorer le flux sanguin dans vos poumons. Il en résulte une amélioration de votre capacité à pratiquer une activité physique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Tadalafil Generics

Ne prenez jamais Tadalafil Generics :
- si vous êtes allergique au tadalafil ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous prenez sous quelque forme que ce soit des dérivés nitrés, comme le nitrite d'amyle, utilisé dans le traitement de l'angine de poitrine. Il a été montré que le tadalafil augmentait les effets de ces médicaments. Si vous prenez des dérivés nitrés sous n'importe quelle forme ou si vous avez des doutes, prévenez votre médecin.
- si vous avez déjà présenté une perte de la vision - affection parfois décrite comme « accidents vasculaires oculaires » (neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique - NOIAN).
- si vous avez eu une crise cardiaque au cours des 3 derniers mois.
- si vous avez une pression sanguine basse.
- si vous prenez du riociguat. Ce médicament est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (c'est-à-dire une pression sanguine élevée dans les artères pulmonaires) et l'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique (HTPC) (c'est-à-dire une pression sanguine élevée dans les artères pulmonaires due à la présence de caillots sanguins persistants). Il a été démontré que les inhibiteurs des PDE5, tel que Tadalafil Generics, augmentent les effets hypotenseurs de ce médicament. Si vous prenez du riociguat ou si vous avez un doute, parlez-en à votre médecin.

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament si vous avez :
- des problèmes cardiaques autres que votre hypertension pulmonaire ;
- des problèmes de pression sanguine ;
- une maladie héréditaire de l'œil ;
- une anomalie des globules rouges (la drépanocytose) ;
- un cancer de la moelle osseuse (myélome multiple) ;
- un cancer des cellules sanguines (leucémie) ;
- une déformation du pénis, ou des érections involontaires ou persistantes qui durent plus de 4 heures (priapisme) ;
- une grave maladie du foie ;
- une grave maladie des reins.

En cas de diminution ou de perte soudaine de la vision, contactez immédiatement votre médecin.

Enfants et adolescents
Ce médicament n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Tadalafil Generics
Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ne prenez PAS ces comprimés si vous prenez déjà un traitement à base de dérivés nitrés.

Certains médicaments peuvent être affectés par Tadalafil Generics ou peuvent affecter la manière dont Tadalafil Generics agira. Parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez déjà :
- du bosentan (un autre traitement pour l'hypertension artérielle pulmonaire) ;
- des dérivés nitrés (médicaments pour l'angine de poitrine) ;
- des alpha-bloquants, médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou les problèmes de prostate ;
- riociguat ;
- de la rifampicine (médicaments pour traiter des infections bactériennes) ;
- des comprimés à base de kétoconazole (médicaments pour traiter des mycoses) ;
- du ritonavir (médicaments pour le traitement du VIH) ;
- des comprimés pour traiter l'impuissance sexuelle ou la dysfonction érectile (inhibiteurs de la PDE5).

Tadalafil Generics avec de l'alcool
Boire de l'alcool peut faire baisser temporairement votre pression sanguine. Si vous avez pris ou avez l'intention de prendre Tadalafil Generics, évitez de boire des quantités excessives de boissons alcoolisées (au-delà de 5 unités d'alcool) dans la mesure où cela pourrait augmenter le risque de vertige lorsque vous vous mettrez debout.

Grossesse, allaitement et fertilité
Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Ne prenez pas ce médicament lorsque vous êtes enceinte, sauf si cela est strictement nécessaire et que vous en avez discuté avec votre médecin.

N'allaitez pas lorsque vous prenez ces comprimés car on ne sait pas si le médicament passe dans le lait maternel. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament lorsque vous êtes enceinte ou que vous allaitez.

Une diminution de la production de sperme a été observée chez des chiens traités par tadalafil. Une diminution a également été observée chez certains hommes. Il est peu probable que ces effets entraînent une baisse de la fertilité.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Des sensations vertigineuses ont été rapportées. Vérifiez attentivement la façon dont vous réagissez sous Tadalafil Generics avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

Tadalafil Generics contient du lactose
Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Tadalafil Generics

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Tadalafil Generics se présente sous forme de comprimés de 20 mg. **La dose habituelle** est de deux comprimés à 20 mg une fois par jour. Vous devez prendre les comprimés au même moment et l'un après l'autre. Si vous avez des problèmes de foie ou de reins légers à modérés, votre médecin peut vous conseiller de prendre seulement un comprimé à 20 mg une fois par jour.

Avalez le comprimé en entier avec un verre d'eau. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Si vous avez pris plus de Tadalafil Generics que vous n'auriez dû
Si vous ou quelqu'un d'autre avez pris plus de comprimés qu'il n'a été prescrit, prévenez votre médecin ou allez immédiatement à l'hôpital en prenant avec vous le médicament ou la boîte. Vous pourriez ressentir un des effets indésirables mentionnés dans la rubrique 4.

Si vous oubliez de prendre Tadalafil Generics
Prenez la dose dès que vous vous en souvenez si cela arrive dans les 8 heures après le moment où vous auriez du prendre votre dose. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Tadalafil Generics
N'arrêtez pas de prendre vos comprimés, sauf si votre médecin vous le demande.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Ces effets sont normalement légers à modérés.

Si vous ressentez un des effets indésirables suivants, arrêtez de prendre le médicament et consultez immédiatement votre médecin :

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)
- réactions allergiques y compris éruptions cutanées.
- douleur dans la poitrine – n'utilisez pas de dérivés nitrés, mais consultez immédiatement votre médecin.

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)
- érection prolongée et parfois douloureuse après la prise de ce médicament. Si vous avez une telle érection qui persiste de manière continue pendant plus de 4 heures, contactez immédiatement un médecin.

Rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)
- perte soudaine de la vision.

D'autres effets indésirables ont été rapportés :

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)
- maux de tête ;
- bouffée congestive, congestion nasale et congestion des sinus (nez bouché) ;
- nausées, indigestion (y compris douleur abdominale ou gêne abdominale) ;
- douleurs musculaires, douleur dans le dos et dans les extrémités (notamment gêne dans les membres).

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)
- vision trouble ;
- pression sanguine basse ;
- saignement de nez ;
- vomissements ;
- saignements de l'utérus plus importants ou anormaux ;
- œdème du visage ;
- reflux gastro-œsophagien acide ;
- migraine ;
- battements de cœur irréguliers ;
- évanouissements.

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)
- convulsions ;
- pertes transitoires de la mémoire ;
- urticaire ;
- augmentation de la transpiration ;
- saignements du pénis ;
- présence de sang dans le sperme et/ou dans les urines ;
- pression sanguine élevée ;
- battements de cœur rapides ;
- mort subite d'origine cardiaque ;
- bourdonnement des oreilles.

Les inhibiteurs de la PDE5 sont également utilisés pour le traitement de la dysfonction érectile chez les hommes. Certains effets indésirables ont été **rarement** rapportés (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :
- Une perte ou une diminution de la vision, partielle, temporaire ou permanente, d'un ou des deux yeux, et des réactions allergiques graves qui peuvent causer un gonflement du visage ou de la gorge. Une baisse ou perte soudaine de l'audition a été également rapportée.

Certains effets indésirables ont été rapportés chez les hommes prenant du tadalafil dans le traitement de la dysfonction érectile. Ces événements n'avaient pas été observés lors des études cliniques dans l'hypertension artérielle pulmonaire et la fréquence est donc **indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :
- œdème des paupières, douleurs oculaires, yeux rouges, crise cardiaque et accident vasculaire cérébral.

La plupart des hommes, chez lesquels des battements de cœur rapides, des battements de cœur irréguliers, une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral et une mort subite d'origine cardiaque ont été rapportés, avaient des problèmes cardiaques connus avant de prendre du tadalafil. Il n'est pas possible de déterminer si ces événements étaient directement liés au tadalafil.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer directement les effets indésirables via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Tadalafil Generics

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères.Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations.

Ce que contient Tadalafil Generics
- La substance active est le tadalafil. Chaque comprimé contient 20 mg de tadalafil.
- Les autres composants du noyau du comprimé sont : povidone, laurylsulfate de sodium, poloxamère 188, lactose anhydre (voir rubrique 2 « Tadalafil Generics contient du lactose »), cellulose microcristalline (PH 101), croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium. Le pelliculage contient du lactose monohydraté (voir rubrique 2 « Tadalafil Generics contient du lactose »), hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171) et triacétine.

Comment se présente Tadalafil Generics et contenu de l'emballage extérieur
Ce médicament se présente sous forme de comprimé pelliculé, rond, biconvexe, de couleur blanche, aux extrémités biseautées, portant l'inscription « M » sur une face et « TA20 » sur l'autre face.

Ce médicament est disponible en plaquettes thermoformées contenant 28 ou 56 comprimés et en plaquettes thermoformées prédécoupées pour délivrance à l'unité contenant 28 x 1 ou 56 x 1 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
France

Fabricants
McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road, Dublin 13
Irlande

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Hongrie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien
Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 02 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Mylan Pharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Danmark
Mylan AB
Tlf: + 46 855 522 750
(Sverige)

Deutschland
Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Eesti
Mylan S.A.S.
Tel: +33 4 37 25 75 00
(Prantsusmaa)

Ελλάδα
Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España
Mylan Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 900 102 712

France
Mylan S.A.S.
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska
Mylan EPD d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland
Generics [UK] Ltd
Tel: + 44 1707 853000
(United Kingdom)

Lietuva
Mylan S.A.S.
Tel: +33 4 37 25 75 00
(Prancuzija)

Luxembourg/Luxemburg
Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 02 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland
Mylan BV
Tel: + 31 33 299 7080

Norge
Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Sverige)

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska
Mylan Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România
A&G Med Trading SRL
Tel: + 4021 332 49 91

Slovenija
GSP Proizvodi d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 85

Ísland
Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750
(Svíþjóð)

Italia
Mylan S.p.A
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος
Pharmaceutical Trading Co. Ltd.
Τηλ: + 357 99403969

Latvija
Mylan S.A.S.
Tel: +33 4 37 25 75 00
(Francija)

Slovenská republika
Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 326 04 910 / +421 917 206 274

Suomi/Finland
Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige
Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom
Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.