

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CIALIS 10 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 10 mg de tadalafil.

Pour les excipients, cf. 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Les comprimés à 10 mg sont jaune clair en forme d'amande, avec l'inscription "C 10" sur l'une des faces.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la dysfonction érectile.

Une stimulation sexuelle est requise pour que CIALIS soit efficace.

CIALIS n'est pas indiqué chez la femme.

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Utilisation chez l'homme adulte

La dose recommandée de CIALIS 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. CIALIS peut être pris au moins 30 minutes avant toute activité sexuelle. La fréquence d'administration maximale est d'une prise par jour. L'utilisation quotidienne prolongée du médicament est vivement déconseillée, la tolérance à long terme après une administration quotidienne prolongée n'ayant pas été établie et l'effet du tadalafil persistant habituellement plus d'une journée. Voir rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi, dernier paragraphe et 5.1 Propriétés pharmacodynamiques.

Utilisation chez les hommes âgés

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

Utilisation chez les 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. (voir rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Utilisation chez les hommes atteints d'insuffisance hépatique

La dose recommandée de CIALIS est de 10 mg à prendre avant toute activité sexuelle prévue, pendant ou à distance des repas. Peu de données cliniques de tolérance sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh, classe C). Chez ces patients, toute prescription devra faire l'objet d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque par le médecin.

prescripteur. Aucune donnée n'est disponible sur l'administration de doses supérieures à 10 mg de tadalafil chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Utilisation chez les hommes atteints de diabète

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

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent

CIALIS n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans.

4.3 Contre-indications

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. CIALIS est donc contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des dérivés nitrés sous n'importe quelle forme (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Les traitements de la dysfonction érectile, tels que CIALIS, ne doivent pas être utilisés chez les hommes atteints de maladie cardiaque et pour qui l'activité sexuelle est déconseillée. Les médecins doivent évaluer le risque cardiaque potentiel de l'activité sexuelle chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires.

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

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

CIALIS ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent une hypersensibilité au tadalafil ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

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 Propriétés pharmacodynamiques) et, à ce titre, il potentialise l'effet hypotenseur des dérivés nitrés (voir rubrique 4.3 Contre-indications).

Des événements cardiovasculaires graves, tels que 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, à CIALIS, à l'activité sexuelle, à une association de ces facteurs, ou à d'autres facteurs.

Peu de données cliniques de tolérance sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh, classe C). Chez ces patients, toute prescription devra faire l'objet d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque par le médecin prescripteur.

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.

Les médicaments pour le traitement de la dysfonction érectile, y compris CIALIS, doivent être utilisés 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).

L'évaluation de la dysfonction érectile doit comporter la recherche d'éventuelles causes sous-jacentes et l'identification d'un traitement adéquat après un examen médical approprié. L'efficacité de CIALIS chez les patients atteints de lésions de la moelle épinière et chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale pelvienne ou une prostatectomie radicale sans préservation des bandelettes nerveuses n'est pas connue.

CIALIS ne doit pas être administré chez les patients qui souffrent de problèmes héréditaires tels qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose.

Chez les patients recevant des alpha (1) bloquants, telle que la doxazosine, l'administration concomitante de CIALIS peut conduire à une hypotension symptomatique chez certains d'entre eux (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). De ce fait, l'administration simultanée du tadalafil et des alpha bloquants n'est pas recommandée.

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

La tolérance et l'efficacité de l'association de CIALIS à d'autres traitements de la dysfonction érectile n'ont pas été étudiées. Il n'est donc pas recommandé de recourir à de telles associations.

Chez des chiens ayant reçu du tadalafil une fois par jour 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. Les résultats de deux études d'une durée de 6 mois chacune chez le volontaire sain suggèrent que cet effet est peu probable chez l'homme (voir rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques). Les effets de l'administration quotidienne à plus long terme n'ont pas été établis. L'utilisation quotidienne de ce médicament est par conséquent vivement déconseillée.

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

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 médicaments sur le tadalafil

Le tadalafil est principalement métabolisé par le CYP3A4. En présence d'un inhibiteur sélectif du CYP3A4, le kétoconazole (à la dose de 200 mg par jour), l'exposition (AUC) au tadalafil (10 mg) est 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, le kétoconazole multiplie par 4 l'exposition (AUC) au tadalafil (20 mg) et augmente le C_{max} de 22%. Le ritonavir, antiprotéase inhibiteur du CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 et du CYP2D6 (à la dose de 200 mg deux fois par jour), multiplie par 2 l'exposition (AUC) au tadalafil (20 mg), sans modification du 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. L'incidence des effets indésirables mentionnés à la rubrique 4.8 pourrait par conséquent être augmentée.

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.

La rifampicine, inducteur du CYP3A4, diminue de 88% l'AUC du tadalafil par rapport aux AUC déterminées pour le tadalafil seul (dose de 10 mg). 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

Les études cliniques ont montré que le tadalafil (10 et 20 mg) majorait les effets hypotenseurs des dérivés nitrés. L'administration de CIALIS à des patients qui reçoivent des dérivés nitrés sous n'importe quelle forme est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3 Contre-indications). 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 CIALIS, 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 CIALIS 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.

Le tadalafil ne devrait pas entraîner d'inhibition ou d'induction cliniquement significative de la clairance des médicaments métabolisés par les iso-enzymes du CYP450. Les études ont confirmé que le tadalafil n'inhibe pas et n'induit pas les iso-enzymes du CYP450, dont le CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9, et le CYP2C19.

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

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

La possibilité que le tadalafil puisse augmenter les effets hypotenseurs des agents antihypertenseurs a été évaluée dans des études de pharmacologie clinique. Les classes majeures d'antihypertenseurs ont été étudiées, incluant les inhibiteurs calciques (amlodipine), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (énalapril), les bêtabloquants (métoprolol), les diurétiques thiazidiques (bendrofluméthiazide) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (de type et posologie variés, seuls ou en association avec des diurétiques thiazidiques, des inhibiteurs calciques, des bêtabloquants et/ou des alpha-bloquants). Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé après la prise de tadalafil (10 mg à l'exception des études réalisées avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et l'amlodipine, dans lesquelles une dose de 20 mg a été utilisée) en association avec un traitement de l'une ou l'autre de ces classes. Dans une autre étude de pharmacologie clinique, le tadalafil (20 mg) a été étudié en association avec jusqu'à 4 classes d'antihypertenseurs. Chez les sujets

prenant plusieurs antihypertenseurs, les modifications de la pression artérielle en ambulatoire semblent être corrélées au degré de contrôle de la pression artérielle.

A cet égard, chez les patients de cette étude ayant une pression artérielle correctement contrôlée, la diminution était minime et similaire à celle observée chez 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 antihypertenseurs, le tadalafil 20 mg peut induire une baisse de la pression artérielle (à l'exception des alpha-bloquants, voir ci-dessous), 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 antihypertenseurs.

Chez les sujets recevant de façon concomitante du tadalafil (20 mg) et de la doxazosine (8 mg par jour), un antagoniste sélectif des récepteurs alpha (1) adrénergiques, une augmentation de l'effet hypotenseur de la doxazosine a été observée. Cet effet était encore présent 12 heures après la dernière dose et disparaissait généralement au bout de 24 heures. Le nombre de sujets pouvant potentiellement présenter une diminution cliniquement significative de la pression artérielle en position debout était supérieur avec l'association. Certains sujets ont présenté des sensations de vertiges, mais aucun cas de syncope n'a été rapporté. Des doses plus faibles de doxazosine n'ont pas été étudiées. Par conséquent, l'administration simultanée de tadalafil et des alpha-bloquants n'est pas recommandée. Une étude réalisée chez 18 volontaires sains, traités par tadalafil (10 et 20 mg) et tamsulosine, un inhibiteur sélectif des récepteurs alpha (1A) adrénergiques, n'a montré aucun effet cliniquement significatif sur les modifications de la pression artérielle liées à la tamsulosine. L'extrapolation de ces résultats à d'autres inhibiteurs sélectifs des récepteurs alpha (1A) adrénergiques n'est pas connue.

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.

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.

L'administration concomitante de tadalafil 10 mg et de théophylline (un inhibiteur non sélectif de la phosphodiesterase) lors d'une étude de pharmacologie clinique n'a entraîné aucune interaction pharmacocinétique. Le seul effet pharmacodynamique rapporté a été une légère augmentation (3,5 battements/min) de la fréquence cardiaque. Même si cet effet est mineur et qu'il n'a eu aucune signification clinique lors de cette étude, il doit toutefois être pris en considération en cas d'administration concomitante de ces médicaments.

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

4.6 Grossesse et allaitement

CIALIS n'est pas indiqué chez la femme. Il n'existe pas d'étude du tadalafil chez la femme enceinte.

Aucune manifestation de tératogénicité, d'embryotoxicité ni de fœtotoxicité n'a été observée chez des rates ou des souris recevant jusqu'à 1000 mg/kg/jour.

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

CIALIS ne devrait avoir aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Aucune étude spécifique n'a été réalisée afin d'évaluer un effet potentiel. Bien que la fréquence des sensations vertigineuses rapportées dans le bras placebo et le bras tadalafil des études cliniques ait été similaire, les patients doivent connaître la manière dont ils réagissent à CIALIS avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les céphalées et la dyspepsie, voir tableaux.

Tableau 1			
<i>Effets indésirables très fréquents (>1/10)</i>			
Système organe	Effet indésirable	CIALIS 10-20 mg (%) N = 724	Placebo (%) N = 379
Système Nerveux	Céphalées	14,5	5,5
Gastro-intestinal	Dyspepsie	12,3	1,8

Tableau 2			
<i>Effets indésirables fréquents (>1/100, <1/10)</i>			
Système organe	Effet indésirable	CIALIS 10-20 mg (%) N = 724	Placebo (%) N = 379
Système Nerveux	Sensations vertigineuses	2,3	1,8
Vasculaire	Bouffées vasomotrices	4,1	1,6
Respiratoire, thoracique et médiastinal	Congestion nasale	4,3	3,2
Ostéo-musculaire et tissu conjonctif	Douleurs dorsales	6,5	4,2
	Myalgies	5,7	1,8

L'œdème des paupières, des sensations décrites comme des douleurs oculaires et l'hyperhémie conjonctivale sont des effets indésirables peu fréquents.

Les événements indésirables rapportés avec le tadalafil ont été transitoires et d'intensité habituellement légère à modérée.

On dispose de peu de données sur les effets indésirables chez les patients âgés de plus de 75 ans.

Lors de la surveillance après commercialisation, les événements/effets indésirables suivants ont été très rarement rapportés chez les patients prenant du tadalafil :

État général : réactions allergiques incluant éruption cutanée, urticaire, œdème facial, syndrome de Stevens-Johnson et dermatite exfoliative.

Cardiovasculaires et cérébrovasculaires : des événements cardiovasculaires graves, tels que infarctus du myocarde, mort subite d'origine cardiaque, angor instable, arythmie ventriculaire, accidents ischémiques cérébraux, 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 lesquels ces événements ont été rapportés présentaient des facteurs de risque cardiovasculaires préexistants (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Hypotension (plus souvent rapportée chez les patients prenant du tadalafil, et déjà traités par des antihypertenseurs), hypertension et syncope.

Peau et tissus sous-cutanés : hyperhidrose (transpiration).

Gastrointestinaux : douleur abdominale et reflux gastro-oesophagien.

Urogénitaux : priapisme et érection prolongée

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 identiques 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 utilisés dans la dysfonction érectile (Code ATC : G04BE).

Le tadalafil est un inhibiteur sélectif et réversible de la phosphodiesterase 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.

Des études *in vitro* ont montré que le tadalafil était un inhibiteur sélectif de la PDE5. La PDE5 est une enzyme présente dans les muscles lisses des corps caverneux, les muscles lisses vasculaires et viscéraux, les muscles squelettiques, les plaquettes, les reins, les poumons et le cervelet. L'effet du tadalafil est plus important sur la PDE5 que sur les autres phosphodiesterases. L'effet du tadalafil est > 10 000 fois plus puissant sur la PDE5 que sur la PDE1, la PDE2 et la PDE4, enzymes présentes dans le cœur, le cerveau, les vaisseaux sanguins, le foie et d'autres organes. L'effet du tadalafil est > 10 000 fois plus puissant sur la PDE5 que sur la PDE3, enzyme présente dans le cœur et les vaisseaux sanguins. Cette sélectivité pour la PDE5 par rapport à la PDE3 est importante car la PDE3 intervient dans la contractilité cardiaque. Par ailleurs, le tadalafil est environ 700 fois plus puissant sur la PDE5 que sur la PDE6, une enzyme présente dans la rétine qui est responsable de la phototransduction. Le tadalafil est également > 10 000 fois plus puissant sur la PDE5 que sur les enzymes PDE7 à PDE10.

Trois études cliniques ont évalué en ambulatoire chez 1054 patients la période de réponse à CIALIS. CIALIS 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.

CIALIS administré à des sujets sains n'a pas entraîné de différence significative, par rapport au placebo, de la pression artérielle systolique et diastolique en position allongée (baisse maximale moyenne de 1,6/0,8 mm Hg, respectivement), de la pression artérielle systolique et diastolique en position debout (baisse maximale moyenne de 0,2/4,6 mm Hg, respectivement), ni significativement modifié la fréquence cardiaque.

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

Deux études ont été conduites chez des hommes afin d'évaluer l'effet potentiel de CIALIS 10 mg et 20 mg, administré une fois par jour pendant 6 mois, sur la spermatogénèse. Les résultats de ces études n'ont pas mis en évidence de différence par rapport au placebo en ce qui concerne la proportion d'hommes présentant une diminution de 50 % ou plus de la concentration du sperme. De plus, par rapport au placebo, aucun effet indésirable n'a été observé sur la modification moyenne du nombre, de la morphologie ou de la mobilité des spermatozoïdes, quelle que soit la dose administrée. Cependant, dans l'étude testant la dose de 10 mg de CIALIS, administrée une fois par jour pendant 6 mois, les résultats ont montré une diminution de la concentration moyenne du sperme par rapport au placebo. Cet effet n'a pas été observé dans l'étude avec une plus forte dose de CIALIS, 20 mg, administrée tous les jours pendant 6 mois. Aucun effet n'a par ailleurs été mis en évidence sur les concentrations moyennes de testostérone, d'hormone lutéinisante ou d'hormone folliculo-stimulante, que ce soit avec la dose de 10 mg ou de 20 mg de CIALIS par rapport au placebo. Les effets de l'administration quotidienne à plus long terme n'ont pas été établis. Voir également rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et 5.3 Données de sécurité précliniques.

Le tadalafil a été évalué au cours de 16 essais cliniques à des doses variant de 2 à 100 mg, chez 3250 patients atteints de dysfonction érectile de sévérité légère, modérée ou sévère et d'étiologies variées, d'âges (extrêmes 21-86 ans) et d'origines ethniques différents. La plupart des patients présentaient une dysfonction érectile depuis au moins un an. Dans les études sur la population générale où l'efficacité était le critère principal, 81 % des patients ont rapporté que CIALIS 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 CIALIS (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 CIALIS, par comparaison à 32 % sous placebo.

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 CIALIS peut donc être pris pendant ou en dehors des repas. L'heure des prises (matin ou soir) n'a aucun effet cliniquement significatif sur la vitesse ou l'importance de l'absorption.

Distribution

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

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

Biotransformation

Le tadalafil est essentiellement métabolisé par l'iso-enzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP). Le principal métabolite circulant est le dérivé méthylcatéchol glucuronide. Ce métabolite est au moins

13 000 fois moins puissant que le tadalafil sur la PDE5. En conséquence, il ne devrait pas être cliniquement actif aux concentrations observées.

Élimination

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

Linéarité/non-linéarité

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

L'exposition systémique (AUC) au tadalafil, chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh, classes A et B), est comparable à l'exposition systémique observée chez des sujets sains après administration d'une dose de 10 mg. Peu de données cliniques de tolérance sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh, classe C). Chez ces patients, toute prescription devra faire l'objet d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque par le médecin prescripteur. Aucune donnée n'est disponible sur l'administration de doses supérieures à 10 mg de tadalafil chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Patients diabétiques

L'exposition systémique (AUC) du tadalafil chez les sujets diabétiques est environ 19 % plus faible que l'AUC déterminée chez des sujets sains. Cette différence d'exposition ne nécessite pas d'ajustement posologique.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmaco-toxicologie, de génotoxicité, de cancérogénèse, et de toxicité de la 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. Dans des études de développement pré et postnatal effectuées chez le rat, la dose sans effet était de 30 mg/kg/jour. Chez la rate gestante, l'AUC correspondant au

produit sous forme libre à cette dose était environ 18 fois plus élevée que l'AUC déterminée pour une dose de 20 mg chez l'homme.

Aucune altération de la fertilité n'a été observée chez les rats mâles et femelles. Chez les chiens ayant reçu quotidiennement du tadalafil pendant 6 à 12 mois à des doses de 25 mg/kg/jour (représentant une exposition au moins 3 fois supérieure [de 3,7 à 18,6] à celle observée chez l'homme à la dose unique de 20 mg) et plus, une régression de l'épithélium des tubes séminifères a été observée, entraînant une diminution de la spermatogénèse chez certains chiens. Voir également rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et 5.1 Propriétés pharmacodynamiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :
Lactose monohydraté,
croscarmellose sodique,
hydroxypropylcellulose,
cellulose microcristalline,
laurylsulfate de sodium,
stéarate de magnésium.

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en aluminium/PVC/PE/Aclar dans des boîtes de 4 comprimés à 10 mg.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Lilly ICOS Limited, St Bride's House, 10 Salisbury Square, London, EC4Y 8EH. Royaume-Uni.

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

EU/1/02/237/001

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

12 novembre 2002

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CIALIS 20 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 20 mg de tadalafil.

Pour les excipients, cf. 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Les comprimés à 20 mg sont jaunes en forme d'amande, avec l'inscription "C 20" sur l'une des faces.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la dysfonction érectile.

Une stimulation sexuelle est requise pour que CIALIS soit efficace.

CIALIS n'est pas indiqué chez la femme.

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Utilisation chez l'homme adulte

La dose recommandée de CIALIS 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. CIALIS peut être pris au moins 30 minutes avant toute activité sexuelle. La fréquence d'administration maximale est d'une prise par jour. L'utilisation quotidienne prolongée du médicament est vivement déconseillée, la tolérance à long terme après une administration quotidienne prolongée n'ayant pas été établie et l'effet du tadalafil persistant habituellement plus d'une journée. Voir rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi, dernier paragraphe et 5.1 Propriétés pharmacodynamiques.

Utilisation chez les hommes âgés

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

Utilisation chez les 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. (voir rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Utilisation chez les hommes atteints d'insuffisance hépatique

La dose recommandée de CIALIS est de 10 mg à prendre avant toute activité sexuelle prévue, pendant ou à distance des repas. Peu de données cliniques de tolérance sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh, classe C). Chez ces patients, toute prescription devra faire l'objet d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque par le médecin prescripteur. Aucune donnée n'est disponible sur l'administration de doses supérieures à 10 mg de

tadalafil chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Utilisation chez les hommes atteints de diabète

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

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent

CIALIS n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans.

4.3 Contre-indications

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. CIALIS est donc contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des dérivés nitrés sous n'importe quelle forme (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Les traitements de la dysfonction érectile, tels que CIALIS, ne doivent pas être utilisés chez les hommes atteints de maladie cardiaque et pour qui l'activité sexuelle est déconseillée. Les médecins doivent évaluer le risque cardiaque potentiel de l'activité sexuelle chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires.

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

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

CIALIS ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent une hypersensibilité au tadalafil ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

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 Propriétés pharmacodynamiques) et, à ce titre, il potentialise l'effet hypotenseur des dérivés nitrés (voir rubrique 4.3 Contre-indications).

Des événements cardiovasculaires graves, tels que 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, à CIALIS, à l'activité sexuelle, à une association de ces facteurs, ou à d'autres facteurs.

Peu de données cliniques de tolérance sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh, classe C). Chez ces patients, toute prescription devra faire l'objet d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque par le médecin prescripteur.

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.

Les médicaments pour le traitement de la dysfonction érectile, y compris CIALIS, doivent être utilisés 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).

L'évaluation de la dysfonction érectile doit comporter la recherche d'éventuelles causes sous-jacentes et l'identification d'un traitement adéquat après un examen médical approprié. L'efficacité de CIALIS chez les patients atteints de lésions de la moelle épinière et chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale pelvienne ou une prostatectomie radicale sans préservation des bandelettes nerveuses n'est pas connue.

CIALIS ne doit pas être administré chez les patients qui souffrent de problèmes héréditaires tels qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose.

Chez les patients recevant des alpha (1) bloquants, telle que la doxazosine, l'administration concomitante de CIALIS peut conduire à une hypotension symptomatique chez certains d'entre eux (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). De ce fait, l'administration simultanée du tadalafil et des alpha-bloquants n'est pas recommandée.

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

La tolérance et l'efficacité de l'association de CIALIS à d'autres traitements de la dysfonction érectile n'ont pas été étudiées. Il n'est donc pas recommandé de recourir à de telles associations.

Chez des chiens ayant reçu du tadalafil une fois par jour 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. Les résultats de deux études d'une durée de 6 mois chacune chez le volontaire sain suggèrent que cet effet est peu probable chez l'homme (voir rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques). Les effets de l'administration quotidienne à plus long terme n'ont pas été établis. L'utilisation quotidienne de ce médicament est par conséquent vivement déconseillée.

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

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 médicaments sur le tadalafil

Le tadalafil est principalement métabolisé par le CYP3A4. En présence d'un inhibiteur sélectif du CYP3A4, le kétoconazole (à la dose de 200 mg par jour), l'exposition (AUC) au tadalafil (10 mg) est 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, le kétoconazole multiplie par 4 l'exposition (AUC) au tadalafil (20 mg) et augmente le C_{max} de 22%. Le ritonavir, antiprotéase inhibiteur du CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 et du CYP2D6 (à la dose de 200 mg deux fois par jour), multiplie par 2 l'exposition (AUC) au tadalafil (20 mg), sans modification du 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. L'incidence des effets indésirables mentionnés à la rubrique 4.8 pourrait par conséquent être augmentée.

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.

La rifampicine, inducteur du CYP3A4, diminue de 88 % l'AUC du tadalafil par rapport aux AUC déterminées pour le tadalafil seul (dose de 10 mg). 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

Les études cliniques ont montré que le tadalafil (10 et 20 mg) majorait les effets hypotenseurs des dérivés nitrés. L'administration de CIALIS à des patients qui reçoivent des dérivés nitrés sous n'importe quelle forme est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3 Contre-indications). 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 CIALIS, 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 CIALIS 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.

Le tadalafil ne devrait pas entraîner d'inhibition ou d'induction cliniquement significative de la clairance des médicaments métabolisés par les iso-enzymes du CYP450. Les études ont confirmé que le tadalafil n'inhibe pas et n'induit pas les iso-enzymes du CYP450, dont le CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9, et le CYP2C19.

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

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

La possibilité que le tadalafil puisse augmenter les effets hypotenseurs des agents antihypertenseurs a été évaluée dans des études de pharmacologie clinique. Les classes majeures d'antihypertenseurs ont été étudiées, incluant les inhibiteurs calciques (amlodipine), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (énalapril), les bêtabloquants (métoprolol), les diurétiques thiazidiques (bendrofluméthiazide) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (de type et posologie variés, seuls ou en association avec des diurétiques thiazidiques, des inhibiteurs calciques, des bêtabloquants et/ou des alpha-bloquants). Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé après la prise de tadalafil (10 mg à l'exception des études réalisées avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et l'amlodipine, dans lesquelles une dose de 20 mg a été utilisée) en association avec un traitement de l'une ou l'autre de ces classes. Dans une autre étude de pharmacologie clinique, le tadalafil (20 mg) a été étudié en association avec jusqu'à 4 classes d'antihypertenseurs. Chez les sujets prenant plusieurs antihypertenseurs, les modifications de la pression artérielle en ambulatoire semblent

être corrélées au degré de contrôle de la pression artérielle. A cet égard, chez les patients de cette étude ayant une pression artérielle correctement contrôlée, la diminution était minime et similaire à celle observée chez 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 antihypertenseurs, le tadalafil 20 mg peut induire une baisse de la pression artérielle (à l'exception des alpha-bloquants, voir ci-dessous), 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 antihypertenseurs.

Chez les sujets recevant de façon concomitante du tadalafil (20 mg) et de la doxazosine (8 mg par jour), un antagoniste sélectif des récepteurs alpha (1) adrénergiques, une augmentation de l'effet hypotenseur de la doxazosine a été observée. Cet effet était encore présent 12 heures après la dernière dose et disparaissait généralement au bout de 24 heures. Le nombre de sujets pouvant potentiellement présenter une diminution cliniquement significative de la pression artérielle en position debout était supérieur en cas d'association. Certains sujets ont présenté des sensations de vertiges, mais aucun cas de syncope n'a été rapporté. Des doses plus faibles de doxazosine n'ont pas été étudiées. Par conséquent, l'administration simultanée de tadalafil et des alpha-bloquants n'est pas recommandée. Une étude réalisée chez 18 volontaires sains, traités par tadalafil (10 et 20 mg) et tamsulosine, un inhibiteur sélectif des récepteurs alpha (1A) adrénergiques, n'a montré aucun effet cliniquement significatif sur les modifications de la pression artérielle liées à la tamsulosine. L'extrapolation de ces résultats à d'autres inhibiteurs sélectifs des récepteurs alpha (1A) adrénergiques n'est pas connue.

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.

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.

L'administration concomitante de tadalafil 10 mg et de théophylline (un inhibiteur non sélectif de la phosphodiesterase) lors d'une étude de pharmacologie clinique n'a entraîné aucune interaction pharmacocinétique. Le seul effet pharmacodynamique rapporté a été une légère augmentation (3,5 battements/min) de la fréquence cardiaque. Même si cet effet est mineur et qu'il n'a eu aucune signification clinique lors de cette étude, il doit toutefois être pris en considération en cas d'administration concomitante de ces médicaments.

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

4.6 Grossesse et allaitement

CIALIS n'est pas indiqué chez la femme. Il n'existe pas d'étude du tadalafil chez la femme enceinte.

Aucune manifestation de tératogénicité, d'embryotoxicité ni de fœtotoxicité n'a été observée chez des rates ou des souris recevant jusqu'à 1000 mg/kg/jour.

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

CIALIS ne devrait avoir aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Aucune étude spécifique n'a été réalisée afin d'évaluer un effet potentiel. Bien que la fréquence des sensations vertigineuses rapportées dans le bras placebo et le bras tadalafil des études cliniques ait été similaire, les patients doivent connaître la manière dont ils réagissent à CIALIS avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les céphalées et la dyspepsie, voir tableaux.

Tableau 1			
<i>Effets indésirables très fréquents (>1/10)</i>			
Système organe	Effet indésirable	CIALIS 10-20 mg (%) N = 724	Placebo (%) N = 379
Système Nerveux	Céphalées	14,5	5,5
Gastro-intestinal	Dyspepsie	12,3	1,8

Tableau 2			
<i>Effets indésirables fréquents (>1/100, <1/10)</i>			
Système organe	Effet indésirable	CIALIS 10-20 mg (%) N = 724	Placebo (%) N = 379
Système Nerveux	Sensations vertigineuses	2,3	1,8
Vasculaire	Bouffées vasomotrices	4,1	1,6
Respiratoire, thoracique et médiastinal	Congestion nasale	4,3	3,2
Ostéo-musculaire et tissu conjonctif	Douleurs dorsales	6,5	4,2
	Myalgies	5,7	1,8

L'œdème des paupières, des sensations décrites comme des douleurs oculaires et l'hyperhémie conjonctivale sont des effets indésirables peu fréquents.

Les événements indésirables rapportés avec le tadalafil ont été transitoires et d'intensité habituellement légère à modérée.

On dispose de peu de données sur les effets indésirables chez les patients âgés de plus de 75 ans.

Lors de la surveillance après commercialisation, les événements/effets indésirables suivants ont été très rarement rapportés chez les patients prenant du tadalafil :

État général : réactions allergiques incluant éruption cutanée, urticaire, œdème facial, syndrome de Stevens-Johnson et dermatite exfoliative.

Cardiovasculaires et cérébrovasculaires : des événements cardiovasculaires graves, tels que infarctus du myocarde, mort subite d'origine cardiaque, angor instable, arythmie ventriculaire, accidents ischémiques cérébraux, 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 lesquels ces événements ont été rapportés présentaient des facteurs de risque cardiovasculaires préexistants (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Hypotension (plus souvent rapportée chez les patients prenant du tadalafil, et déjà traités par des antihypertenseurs), hypertension et syncope.

Peau et tissus sous-cutanés : hyperhidrose (transpiration).

Gastrointestinaux : douleur abdominale et reflux gastro-oesophagien.

Urogénitaux : priapisme et érection prolongée

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 identiques 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 utilisés dans la dysfonction érectile (Code ATC : G04BE).

Le tadalafil est un inhibiteur sélectif et réversible de la phosphodiesterase 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.

Des études *in vitro* ont montré que le tadalafil était un inhibiteur sélectif de la PDE5. La PDE5 est une enzyme présente dans les muscles lisses des corps caverneux, les muscles lisses vasculaires et viscéraux, les muscles squelettiques, les plaquettes, les reins, les poumons et le cervelet. L'effet du tadalafil est plus important sur la PDE5 que sur les autres phosphodiesterases. L'effet du tadalafil est > 10 000 fois plus puissant sur la PDE5 que sur la PDE1, la PDE2 et la PDE4, enzymes présentes dans le cœur, le cerveau, les vaisseaux sanguins, le foie et d'autres organes. L'effet du tadalafil est > 10 000 fois plus puissant sur la PDE5 que sur la PDE3, enzyme présente dans le cœur et les vaisseaux sanguins. Cette sélectivité pour la PDE5 par rapport à la PDE3 est importante car la PDE3 intervient dans la contractilité cardiaque. Par ailleurs, le tadalafil est environ 700 fois plus puissant sur la PDE5 que sur la PDE6, une enzyme présente dans la rétine qui est responsable de la phototransduction. Le tadalafil est également > 10 000 fois plus puissant sur la PDE5 que sur les enzymes PDE7 à PDE10.

Trois études cliniques ont évalué en ambulatoire chez 1054 patients la période de réponse à CIALIS. CIALIS améliore de façon statistiquement significative la fonction érectile et la possibilité d'avoir un rapport sexuel réussi jusqu'à 36 heures après la prise de la dose, 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.

CIALIS administré à des sujets sains n'a pas entraîné de différence significative, par rapport au placebo, de la pression artérielle systolique et diastolique en position allongée (baisse maximale moyenne de 1,6/0,8 mm Hg, respectivement), de la pression artérielle systolique et diastolique en

position debout (baisse maximale moyenne de 0,2/4,6 mm Hg, respectivement), ni significativement modifié la fréquence cardiaque.

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

Deux études ont été conduites chez des hommes afin d'évaluer l'effet potentiel de CIALIS 10 mg et 20 mg, administré une fois par jour pendant 6 mois, sur la spermatogénèse. Les résultats de ces études n'ont pas mis en évidence de différence par rapport au placebo en ce qui concerne la proportion d'hommes présentant une diminution de 50 % ou plus de la concentration du sperme. De plus, par rapport au placebo, aucun effet indésirable n'a été observé sur la modification moyenne du nombre, de la morphologie ou de la mobilité des spermatozoïdes, quelle que soit la dose administrée. Cependant, dans l'étude testant la dose de 10 mg de CIALIS, administrée une fois par jour pendant 6 mois, les résultats ont montré une diminution de la concentration moyenne du sperme par rapport au placebo. Cet effet n'a pas été observé dans l'étude avec une plus forte dose de CIALIS, 20 mg, administrée tous les jours pendant 6 mois. Aucun effet n'a par ailleurs été mis en évidence sur les concentrations moyennes de testostérone, d'hormone lutéinisante ou d'hormone folliculo-stimulante, que ce soit avec la dose de 10 mg ou de 20 mg de CIALIS par rapport au placebo. Les effets de l'administration quotidienne à plus long terme n'ont pas été établis. Voir également rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et 5.3 Données de sécurité précliniques.

Le tadalafil a été évalué au cours de 16 essais cliniques à des doses variant de 2 à 100 mg, chez 3250 patients atteints de dysfonction érectile de sévérité légère, modérée ou sévère et d'étiologies variées, d'âges (extrêmes 21-86 ans) et d'origines ethniques différents. La plupart des patients présentaient une dysfonction érectile depuis au moins un an. Dans les études sur la population générale où l'efficacité était le critère principal, 81 % des patients ont rapporté que CIALIS 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 CIALIS (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 CIALIS, par comparaison à 32 % sous placebo.

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 CIALIS peut donc être pris pendant ou en dehors des repas. L'heure des prises (matin ou soir) n'a aucun effet cliniquement significatif sur la vitesse ou l'importance de l'absorption.

Distribution

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

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

Biotransformation

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

Élimination

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

Linéarité/non-linéarité

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

L'exposition systémique (AUC) au tadalafil, chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh, classes A et B), est comparable à l'exposition systémique observée chez des sujets sains après administration d'une dose de 10 mg. Peu de données cliniques de tolérance sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh, classe C). Chez ces patients, toute prescription devra faire l'objet d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque par le médecin prescripteur. Aucune donnée n'est disponible sur l'administration de doses supérieures à 10 mg de tadalafil chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Patients diabétiques

L'exposition systémique (AUC) du tadalafil chez les sujets diabétiques est environ 19 % plus faible que l'AUC déterminée chez des sujets sains. Cette différence d'exposition ne nécessite pas d'ajustement posologique.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmaco-toxicologie, de génotoxicité, de cancérogénèse, et de toxicité de la 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. Dans des études de développement pré et postnatal effectuées chez le rat, la dose sans effet était de 30 mg/kg/jour. Chez la rate gestante, l'AUC correspondant au produit sous forme libre à cette dose était environ 18 fois plus élevée que l'AUC déterminée pour une dose de 20 mg chez l'homme.

Aucune altération de la fertilité n'a été observée chez les rats mâles et femelles. Chez les chiens ayant reçu quotidiennement du tadalafil pendant 6 à 12 mois à des doses de 25 mg/kg/jour (représentant une

exposition au moins 3 fois supérieure [de 3,7 à 18,6] à celle observée chez l'homme à la dose unique de 20 mg) et plus, une régression de l'épithélium des tubes séminifères a été observée, entraînant une diminution de la spermatogénèse chez certains chiens. Voir également rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et 5.1 Propriétés pharmacodynamiques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté,
croscarmellose sodique,
hydroxypropylcellulose,
cellulose microcristalline,
laurylsulfate de sodium,
stéarate de magnésium.

Pelliculage :

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en aluminium/PVC/PE/Aclar dans des boîtes de 2, 4, 8 ou 12 comprimés à 20 mg.

Toutes les présentations ne sont pas obligatoirement commercialisées dans chaque pays.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Lilly ICOS Limited, St Bride's House, 10 Salisbury Square, London, EC4Y 8EH. Royaume-Uni.

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

EU/1/02/237/002-005

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

12 novembre 2002

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHE**

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Eli Lilly and Company Ltd
Kingsclere Road
Basingstoke
Hampshire RG21 6XA
Royaume-Uni

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

- **AUTRES CONDITIONS**

Le titulaire de cette autorisation de mise sur le marché devra informer la Commission européenne des projets de commercialisation concernant le médicament autorisé par le biais de cette décision.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

TEXTE DE LA BOITE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CIALIS 10 mg comprimés pelliculés
tadalafil

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

Chaque comprimé contient 10 mg de tadalafil.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

4 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale. Lire la notice jointe avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Contient du lactose monohydraté

8. DATE DE PEREMPTION

Exp. {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

Lilly ICOS Limited
St Bride's House
10 Salisbury Square
London
EC4Y 8EH
Royaume-Uni

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

EU/1/02/237/001

13. NUMERO DU LOT DE FABRICATION

Lot.

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

TEXTE DE LA BOITE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CIALIS 20 mg comprimés pelliculés
tadalafil

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

Chaque comprimé contient 20 mg de tadalafil.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

2 comprimés pelliculés
4 comprimés pelliculés
8 comprimés pelliculés
12 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale. Lire la notice jointe avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Contient du lactose monohydraté

8. DATE DE PEREMPTION

Exp. {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A

LIEU

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

Lilly ICOS Limited
St Bride's House
10 Salisbury Square
London
EC4Y 8EH
Royaume-Uni

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

EU/1/02/237/002-005

13. NUMERO DU LOT DE FABRICATION

Lot.

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CIALIS 10 mg
tadalafil

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

Lilly ICOS

3. DATE DE PEREMPTION

Exp. {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CIALIS 20 mg
tadalafil

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

Lilly ICOS

3. DATE DE PEREMPTION

Exp. {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot.

B. NOTICE

NOTICE

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que CIALIS et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CIALIS
3. Comment prendre CIALIS
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver CIALIS
6. Informations supplémentaires

CIALIS 10 mg comprimés pelliculés

tadalafil

La substance active est le tadalafil. Chaque comprimé de CIALIS contient 10 mg de tadalafil.

Les autres composants sont:

Noyau du comprimé : lactose monohydraté, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium.

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché : Lilly ICOS Limited, St Bride's House, 10 Salisbury Square, London, EC4Y 8EH. Royaume-Uni.

Fabricant : Eli Lilly and Company Ltd., Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA. Royaume-Uni.

1. QU'EST-CE QUE CIALIS ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

CIALIS se présente sous forme de comprimés pelliculés jaune clair. Ils sont en forme d'amande et portent l'inscription "C 10" sur une des faces. Ces comprimés sont disponibles sous forme de plaquettes thermoformées contenant 4 comprimés.

CIALIS est un traitement pour les hommes souffrant de dysfonction érectile ; c'est-à-dire quand un homme ne peut atteindre ou conserver une érection suffisante pour une activité sexuelle.

CIALIS appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5. A la suite d'une stimulation sexuelle, CIALIS agit en aidant la relaxation des vaisseaux sanguins de votre pénis, favorisant ainsi l'afflux sanguin. Il en résulte une amélioration de la fonction érectile. CIALIS ne vous aidera pas si vous n'avez pas de dysfonction érectile.

Il est important de savoir que CIALIS n'agit pas s'il n'y a pas de stimulation sexuelle. Vous et votre partenaire devrez engager les préliminaires comme vous le feriez si vous ne preniez pas de médicament pour une dysfonction érectile.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE CIALIS

Ne prenez jamais CIALIS :

- si vous prenez des dérivés nitrés ou des donneurs de monoxyde d'azote comme le nitrite d'amyle sous quelque forme que se soit. Ce groupe de médicaments ("les dérivés nitrés") est utilisé dans le traitement des crises d'angine de poitrine ("douleurs thoraciques"). Il a été montré que CIALIS 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 une maladie cardiaque grave ou avez récemment eu une crise cardiaque.
- si vous avez récemment eu un accident vasculaire cérébral.
- si vous souffrez d'hypotension artérielle ou d'hypertension artérielle non contrôlée.
- si vous êtes hypersensible (allergique) au tadalafil ou à l'un des autres composants contenus dans CIALIS.

Faites attention :

L'activité sexuelle comporte un risque potentiel chez les patients ayant une pathologie cardiaque, en raison du surcroît d'effort entraîné au niveau du cœur. Si vous avez un problème cardiaque, parlez-en à votre médecin.

CIALIS peut également ne pas vous être indiqué pour les raisons qui suivent. Si vous êtes concerné par l'une d'entre elles, parlez-en à votre médecin avant de prendre ce médicament :

- vous souffrez de drépanocytose (malformation des globules rouges), de myélome multiple (cancer de la moelle osseuse), de leucémie (cancer des cellules sanguines) ou d'une déformation du pénis,
- vous avez un grave problème de foie ou de reins.

Prise d'autres médicaments :

D'une manière générale, indiquez toujours à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, car ils pourraient interagir. Ceci est particulièrement important si vous suivez un traitement à base de dérivés nitrés, car vous ne devez pas prendre CIALIS si vous prenez ces médicaments. Informez votre médecin si vous êtes traité par un alpha-bloquant, un médicament utilisé parfois pour traiter l'hypertension artérielle et l'hypertrophie de la prostate. Informez également votre médecin si vous êtes traité pour l'une de ces maladies. Ne prenez pas CIALIS en même temps que d'autres médicaments si votre médecin vous dit que vous ne devez pas le faire.

Vous ne devez pas utiliser CIALIS en même temps que d'autres traitements de la dysfonction érectile.

CIALIS n'est pas indiqué chez les femmes ou chez les patients de moins de 18 ans.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Des sensations vertigineuses ayant été rapportées au cours des études cliniques chez des hommes prenant CIALIS, vous devez connaître la façon dont vous réagissez sous CIALIS avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

Informations concernant les hommes ayant une intolérance au lactose, un excipient de CIALIS :
CIALIS contient du lactose et ne doit pas être pris par les patients ayant des problèmes héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose.

3. COMMENT PRENDRE CIALIS

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La dose recommandée est d'un comprimé à 10 mg à prendre avant l'activité sexuelle. Si l'effet de cette dose est trop faible, votre médecin pourra augmenter la dose à 20 mg. Les comprimés de CIALIS sont à prendre par voie orale. Avalez le comprimé en entier avec un peu d'eau. Vous pouvez prendre CIALIS avec ou sans prise de nourriture.

Vous pouvez prendre un comprimé de CIALIS au moins 30 minutes avant l'activité sexuelle. CIALIS peut rester efficace jusqu'à 36 heures après la prise du comprimé. Il est important de savoir que CIALIS n'agit pas s'il n'y a pas de stimulation sexuelle. Vous et votre partenaire devrez engager les préliminaires comme vous le feriez si vous ne preniez pas de médicament pour les troubles de l'érection.

La prise d'alcool peut affecter votre capacité à obtenir une érection. La prise d'alcool peut également diminuer temporairement votre pression artérielle. Si vous avez pris ou si vous envisagez de prendre CIALIS, évitez de boire de l'alcool de façon excessive (concentration alcoolique sanguine de 0,08% ou plus), ceci pouvant augmenter le risque de sensations de vertiges lors du passage à la position debout.

Vous ne devez PAS prendre CIALIS plus d'une fois par jour. L'utilisation quotidienne prolongée de CIALIS pendant plus de quelques jours est vivement déconseillée, la tolérance à long terme après une administration quotidienne prolongée n'ayant pas été établie et l'effet du tadalafil persistant habituellement plus d'une journée.

Si vous avez pris plus de CIALIS que vous n'auriez dû :
Prévenez votre médecin.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, CIALIS est susceptible d'avoir des effets indésirables. Ces effets sont normalement légers à modérés.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des maux de tête et des indigestions. Les effets indésirables moins fréquemment rapportés sont des douleurs dorsales, des douleurs musculaires, une congestion nasale, des bouffées vasomotrices et des sensations vertigineuses. Les effets indésirables peu fréquents sont les œdèmes des paupières, les douleurs oculaires et les yeux rouges.

Si vous présentez l'un de ces effets indésirables, et s'ils sont gênants, sévères, ou s'ils ne s'estompent pas, prévenez votre médecin.

Des réactions allergiques (y compris des éruptions cutanées) peuvent survenir.

Dans de rares cas, des érections prolongées et parfois douloureuses peuvent survenir après la prise de CIALIS. Si vous avez une telle érection qui persiste de manière continue pendant plus de 4 heures, vous devez contacter immédiatement un médecin.

En cas de douleur thoracique survenant pendant ou après une activité sexuelle, vous NE devez PAS utiliser de dérivés nitrés, mais vous devez chercher immédiatement une assistance médicale.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

De rares cas de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et d'irrégularité du rythme cardiaque ont été rapportés chez des hommes prenant CIALIS. La plupart de ces hommes, mais pas tous, avaient des problèmes cardiaques connus avant de prendre ce médicament. Il n'est pas possible de déterminer si ces événements étaient directement liés à CIALIS.

Des effets ont été observés dans une espèce animale pouvant évoquer une altération de la fertilité. Des études ultérieures chez l'homme suggèrent que cet effet est peu probable dans l'espèce humaine.

5 COMMENT CONSERVER CIALIS

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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte et la plaquette thermoformée.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

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

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.
Tél/Tel: +32-(0) 2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45-45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited. Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε
Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly, S.A.
Tel: + 34 91 663 50 00

France

Lilly France S.A.S.
Tél.: +33-(0)1 55 49 34 34

Ireland

Eli Lilly and Co. (Ireland) Ltd,
Tel: +353-(0) 1 661 4377

Ísland

Eli Lilly Danmark A/S, Útibú á Íslandi
Tel: + 354 520 3400

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39-055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.
Tél/Tel: +32-(0) 2 548 84 84

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H
Tel: +43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 4126600

Slovenija

Eli Lilly, Podružnica Ljubljana
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 (2) 59224 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: +46 (0) 8 737 88 00

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44-(0) 1256 315999

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

NOTICE

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que CIALIS et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CIALIS
3. Comment prendre CIALIS
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver CIALIS
6. Informations supplémentaires

CIALIS 20 mg comprimés pelliculés

tadalafil

La substance active est le tadalafil. Chaque comprimé de CIALIS contient 20 mg de tadalafil.

Les autres composants sont:

Noyau du comprimé : lactose monohydraté, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium.

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché : Lilly ICOS Limited, St Bride's House, 10 Salisbury Square, London, EC4Y 8EH. Royaume-Uni.

Fabricant : Eli Lilly and Company Ltd., Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA. Royaume-Uni.

1. QU'EST-CE QUE CIALIS ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

CIALIS se présente sous forme de comprimés pelliculés jaunes. Ils sont en forme d'amande et portent l'inscription "C 20" sur une des faces. Ces comprimés sont disponibles sous forme de plaquettes thermoformées contenant 2, 4, 8 ou 12 comprimés. Toutes les présentations ne sont pas obligatoirement disponibles dans tous les pays.

CIALIS est un traitement pour les hommes souffrant de dysfonction érectile ; c'est-à-dire quand un homme ne peut atteindre ou conserver une érection suffisante pour une activité sexuelle.

CIALIS appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5. A la suite d'une stimulation sexuelle, CIALIS agit en aidant la relaxation des vaisseaux sanguins de votre pénis, favorisant ainsi l'afflux sanguin. Il en résulte une amélioration de la fonction érectile. CIALIS ne vous aidera pas si vous n'avez pas de dysfonction érectile.

Il est important de savoir que CIALIS n'agit pas s'il n'y a pas de stimulation sexuelle. Vous et votre partenaire devrez engager les préliminaires comme vous le feriez si vous ne preniez pas de médicament pour une dysfonction érectile.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE CIALIS

Ne prenez jamais CIALIS :

- si vous prenez des dérivés nitrés ou des donneurs de monoxyde d'azote comme le nitrite d'amyle sous quelque forme que se soit. Ce groupe de médicaments ("les dérivés nitrés") est utilisé dans le traitement des crises d'angine de poitrine ("douleurs thoraciques"). Il a été montré que CIALIS 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 une maladie cardiaque grave ou avez récemment eu une crise cardiaque.
- si vous avez récemment eu un accident vasculaire cérébral.
- si vous souffrez d'hypotension artérielle ou d'hypertension artérielle non contrôlée.
- si vous êtes hypersensible (allergique) au tadalafil ou à l'un des autres composants contenus dans CIALIS.

Faites attention :

L'activité sexuelle comporte un risque potentiel chez les patients ayant une pathologie cardiaque, en raison du surcroît d'effort entraîné au niveau du cœur. Si vous avez un problème cardiaque, parlez-en à votre médecin.

CIALIS peut également ne pas vous être indiqué pour les raisons qui suivent. Si vous êtes concerné par l'une d'entre elles, parlez-en à votre médecin avant de prendre ce médicament :

- vous souffrez de drépanocytose (malformation des globules rouges), de myélome multiple (cancer de la moelle osseuse), de leucémie (cancer des cellules sanguines) ou d'une déformation du pénis,
- vous avez un grave problème de foie ou de reins.

Prise d'autres médicaments :

D'une manière générale, indiquez toujours à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, car ils pourraient interagir. Ceci est particulièrement important si vous suivez un traitement à base de dérivés nitrés, car vous ne devez pas prendre CIALIS si vous prenez ces médicaments. Informez votre médecin si vous êtes traité par un alpha-bloquant, un médicament utilisé parfois pour traiter l'hypertension artérielle et l'hypertrophie de la prostate. Informez également votre médecin si vous êtes traité pour l'une de ces maladies. Ne prenez pas CIALIS en même temps que d'autres médicaments si votre médecin vous dit que vous ne devez pas le faire.

Vous ne devez pas utiliser CIALIS en même temps que d'autres traitements de la dysfonction érectile.

CIALIS n'est pas indiqué chez les femmes ou chez les patients de moins de 18 ans.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Des sensations vertigineuses ayant été rapportées au cours des études cliniques chez des hommes prenant CIALIS, vous devez connaître la façon dont vous réagissez sous CIALIS avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

Informations concernant les hommes ayant une intolérance au lactose, un excipient de CIALIS :
CIALIS contient du lactose et ne doit pas être pris par les patients ayant des problèmes héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose.

3. COMMENT PRENDRE CIALIS

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La dose recommandée est d'un comprimé à 10 mg à prendre avant l'activité sexuelle. Si l'effet de cette dose est trop faible, votre médecin pourra augmenter la dose à 20 mg. Les comprimés de CIALIS sont à prendre par voie orale. Avalez le comprimé en entier avec un peu d'eau. Vous pouvez prendre CIALIS avec ou sans prise de nourriture.

Vous pouvez prendre un comprimé de CIALIS au moins 30 minutes avant l'activité sexuelle. CIALIS peut rester efficace jusqu'à 36 heures après la prise du comprimé. Il est important de savoir que CIALIS n'agit pas s'il n'y a pas de stimulation sexuelle. Vous et votre partenaire devrez engager les préliminaires comme vous le feriez si vous ne preniez pas de médicament pour les troubles de l'érection.

La prise d'alcool peut affecter votre capacité à obtenir une érection. La prise d'alcool peut également diminuer temporairement votre pression artérielle. Si vous avez pris ou si vous envisagez de prendre CIALIS, évitez de boire de l'alcool de façon excessive (concentration alcoolique sanguine de 0,08% ou plus), ceci pouvant augmenter le risque de sensations de vertiges lors du passage à la position debout.

Vous ne devez PAS prendre CIALIS plus d'une fois par jour. L'utilisation quotidienne prolongée de CIALIS pendant plus de quelques jours est vivement déconseillée, la tolérance à long terme après une administration quotidienne prolongée n'ayant pas été établie et l'effet du tadalafil persistant habituellement plus d'une journée.

Si vous avez pris plus de CIALIS que vous n'auriez dû :
Prévenez votre médecin.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, CIALIS est susceptible d'avoir des effets indésirables. Ces effets sont normalement légers à modérés.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des maux de tête et des indigestions. Les effets indésirables moins fréquemment rapportés sont des douleurs dorsales, des douleurs musculaires, une congestion nasale, des bouffées vasomotrices et des sensations vertigineuses. Les effets indésirables peu fréquents sont les œdèmes des paupières, les douleurs oculaires et les yeux rouges.

Si vous présentez l'un de ces effets indésirables, et s'ils sont gênants, sévères, ou s'ils ne s'estompent pas, prévenez votre médecin.

Des réactions allergiques (y compris des éruptions cutanées) peuvent survenir.

Dans de rares cas, des érections prolongées et parfois douloureuses peuvent survenir après la prise de CIALIS. Si vous avez une telle érection qui persiste de manière continue pendant plus de 4 heures, vous devez contacter immédiatement un médecin.

En cas de douleur thoracique survenant pendant ou après une activité sexuelle, vous NE devez PAS utiliser de dérivés nitrés, mais vous devez chercher immédiatement une assistance médicale.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

De rares cas de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral et d'irrégularité du rythme cardiaque ont été rapportés chez des hommes prenant CIALIS. La plupart de ces hommes, mais pas tous, avaient des problèmes cardiaques connus avant de prendre ce médicament. Il n'est pas possible de déterminer si ces événements étaient directement liés à CIALIS.

Des effets ont été observés dans une espèce animale pouvant évoquer une altération de la fertilité. Des études ultérieures chez l'homme suggèrent que cet effet est peu probable dans l'espèce humaine.

5 COMMENT CONSERVER CIALIS

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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte et la plaquette thermoformée.