

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADCIRCA 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de tadalafil.

Excipient à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 233 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés pelliculés oranges en forme d'amande, de 12,09 mm x 7,37 mm, avec l'inscription « 4467 » sur l'une des faces.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les adultes en classe fonctionnelle II et III selon la classification de l'OMS, afin d'améliorer la capacité à l'effort (voir rubrique 5.1).

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

Population pédiatrique

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus en classe fonctionnelle II et III selon la classification de l'OMS.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Adultes

La posologie recommandée est de 40 mg (deux comprimés pelliculés de 20 mg) en une prise quotidienne.

Population pédiatrique âgée de 2 ans à 17 ans

Les doses recommandées en une prise quotidienne chez les patients pédiatriques sont fonction de l'âge et du poids tel que présentées ci-dessous.

Âge et/ou poids du patient pédiatrique	Dose quotidienne recommandée et schéma posologique
Âge \geq 2 ans Poids corporel \geq 40 kg Poids corporel $<$ 40 kg	40 mg (deux comprimés de 20 mg) en une prise quotidienne 20 mg (un comprimé de 20 mg ou 10 mL de suspension buvable 2 mg/mL de tadalafil*) en une prise quotidienne

* La suspension buvable est disponible pour l'administration aux patients pédiatriques nécessitant une dose de 20 mg et ne pouvant pas avaler les comprimés.

Aucune donnée de pharmacocinétique ou d'efficacité n'est disponible à partir d'essais cliniques chez les patients âgés de moins de 2 ans. La posologie adaptée d'ADCIRCA n'a pas été déterminée chez les enfants âgés de 6 mois à $<$ 2 ans. Par conséquent, ADCIRCA n'est pas recommandé dans cette tranche d'âge.

Retard de prise, dose oubliée ou vomissement

Si la prise d'ADCIRCA est retardée mais peut encore être administrée le jour même, la dose doit être prise sans modifier ensuite le calendrier d'administration des doses suivantes. Les patients ne doivent pas prendre une dose supplémentaire en cas d'oubli d'une dose.

Les patients ne doivent pas prendre une dose supplémentaire en cas de vomissement.

Population particulière

Patients âgés

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

Insuffisance rénale

Adultes et population pédiatrique (âgée de 2 à 17 ans) pesant au moins 40 kg

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

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

Chez les patients pesant moins de 40 kg et atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, une posologie initiale de 10 mg une fois par jour est recommandée. Selon l'efficacité et la tolérance individuelle, la posologie peut être augmentée jusqu'à 20 mg une fois par jour. L'utilisation du tadalafil n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Adultes et population pédiatrique (âgée de 2 à 17 ans) pesant au moins 40 kg

L'expérience clinique étant limitée chez les patients atteints de cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh, classes A et B), une posologie initiale de 20 mg une fois par jour peut être envisagée.

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

Chez les patients pesant moins de 40 kg et atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, une posologie initiale de 10 mg une fois par jour peut être envisagée.

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

Population pédiatrique âgée de moins de 2 ans

La posologie et l'efficacité d'ADCIRCA n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1.

Mode d'administration

ADCIRCA est à prendre par voie orale.

Les comprimés pelliculés doivent être avalés en entiers avec de l'eau, avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

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

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

Hypotension sévère (< 90/50 mmHg).

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

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE5), tels que le tadalafil, avec les stimulateurs de la guanylate cyclase, tels que le riociguat, est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension symptomatique (voir rubrique 4.5).

Patients ayant une perte de la vision d'un œil liée à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), que cet événement ait été associé ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la PDE5 (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Atteintes cardiovasculaires

Les pathologies cardiovasculaires suivantes étaient des critères de non-inclusion dans les essais cliniques menés dans l'HTAP :

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

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

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

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

Chez certains patients recevant des α_1 bloquants, l'administration concomitante de tadalafil peut conduire à une hypotension symptomatique (voir rubrique 4.5). L'administration simultanée de tadalafil et de doxazosine n'est donc pas recommandée.

Atteintes ophtalmiques

Des anomalies visuelles, incluant la chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC) et des cas de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN) ont été rapportés à la suite de la prise de tadalafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5. Dans la plupart des cas, la CRSC s'est résolue spontanément après l'arrêt du tadalafil. Concernant la NOIAN, les analyses des données observationnelles suggèrent une augmentation du risque de NOIAN aigüe après administration de tadalafil ou d'autres inhibiteurs de la PDE5 chez les hommes présentant une dysfonction érectile. Ce risque peut concerner tous les patients exposés au tadalafil. Par conséquent, les patients doivent être avertis que, en cas d'anomalie visuelle soudaine, de diminution de l'acuité visuelle et/ou de distorsion visuelle, ils doivent arrêter la prise d'ADCIRCA et consulter immédiatement un médecin (voir rubrique 4.3). Les patients présentant des troubles héréditaires dégénératifs connus de la rétine comme la rétinopathie pigmentaire n'ont pas été inclus dans les essais cliniques, par conséquent, l'utilisation du tadalafil chez ces patients n'est pas recommandée.

Diminution ou perte soudaine de l'audition

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

Insuffisances rénale et hépatique

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

Les patients atteints de cirrhose hépatique sévère (Child-Pugh, Classe C) n'ont pas été étudiés et, par conséquent, l'administration de tadalafil n'est pas recommandée dans ces situations.

Priapisme et malformation anatomique du pénis

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

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

Utilisation avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4

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

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

Traitements de la dysfonction érectile

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

Prostacycline et analogues

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

Bosentan

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

Lactose

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

Sodium

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

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

Effets d'autres médicaments sur le tadalafil

Inhibiteurs du cytochrome P450

Antifongiques azolés (par exemple, le kétoconazole)

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

Antiprotéases (par exemple, le ritonavir)

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

Inducteurs du cytochrome P450

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1 (par exemple, le bosentan)

Le bosentan (125 mg deux fois par jour), un substrat des CYP2C9 et CYP3A4 et inducteur modéré des CYP3A4, CYP2C9 et potentiellement du CYP2C19, a réduit l'exposition systémique au tadalafil (40 mg une fois par jour) de 42 % et la C_{\max} de 27 % lors de l'administration concomitante en doses répétées. L'efficacité du tadalafil chez les patients déjà traités par bosentan n'a pas été démontrée de façon concluante (voir rubriques 4.4 et 5.1). Le tadalafil n'a pas modifié l'exposition (ASC et C_{\max}) du bosentan ou de ses métabolites.

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

Antibiotiques (par exemple, la rifampicine)

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

Effets du tadalafil sur d'autres médicaments

Dérivés nitrés

Les essais cliniques ont montré que le tadalafil (5, 10 et 20 mg) majorait les effets hypotenseurs des dérivés nitrés. Cette interaction a duré plus de 24 heures et n'était plus détectable 48 heures après la dernière dose de tadalafil. L'administration de tadalafil à des patients qui reçoivent des dérivés nitrés quelle que soit la forme d'administration est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Antihypertenseurs (y compris les inhibiteurs calciques)

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

Cet effet peut se prolonger pendant au moins douze heures et se manifester par des symptômes tels que des syncopes. Par conséquent, cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

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

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

Riociguat

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

Substrats du CYP1A2 (par exemple, la théophylline)

L'administration concomitante de tadalafil 10 mg et de théophylline (un inhibiteur non sélectif de la phosphodiesterase) n'a entraîné aucune interaction pharmacocinétique. Le seul effet

pharmacodynamique rapporté a été une légère augmentation (3,5 battements/min) de la fréquence cardiaque.

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

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

Acide acétylsalicylique

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

Substrats des glycoprotéines P (par exemple, la digoxine)

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

Contraceptifs oraux

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

Terbutaline

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

Alcool

Les concentrations en alcool n'ont pas été modifiées par l'administration concomitante de tadalafil à la dose de 10 mg ou de 20 mg. De plus, aucune modification des concentrations de tadalafil n'a été observée après l'absorption concomitante d'alcool. Le tadalafil (à la dose de 20 mg) n'a pas augmenté l'effet hypotenseur induit par l'alcool (à la dose de 0,7 g/kg soit approximativement 180 mL d'alcool à 40 % [ex : vodka] chez un homme de 80 kg), mais chez certains sujets, des sensations de vertiges en position debout et une hypotension orthostatique ont été observées. Le tadalafil (à la dose de 10 mg) n'a pas augmenté l'effet de l'alcool sur les fonctions cognitives.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Au vu des résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, les estimations de la clairance apparente (CL/F) et l'effet du bosentan sur la CL/F chez les patients pédiatriques sont similaires à ceux des patients adultes présentant une HTAP. Aucun ajustement de la dose n'est considéré comme nécessaire lors de l'utilisation du tadalafil avec le bosentan.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation du tadalafil chez la femme enceinte sont limitées. Les études chez l'animal ne révèlent pas d'effets nocifs, directs ou indirects, sur le déroulement de la grossesse, le développement de l'embryon/du fœtus, l'accouchement et le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de tadalafil pendant la grossesse.

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Dans l'étude pivot contrôlée contre placebo conduite avec ADCIRCA dans le traitement de l'HTAP, un total de 323 patients ont été traités par ADCIRCA à des doses comprises entre 2,5 mg et 40 mg une fois par jour et 82 patients ont été traités par du placebo. La durée du traitement était de 16 semaines. La fréquence totale des arrêts dus à des effets indésirables était faible (ADCIRCA 11 %, placebo 16 %). Trois cent cinquante-sept (357) sujets ayant terminé l'étude pivot ont été inclus dans une étude de suivi à long terme. Les doses étudiées étaient 20 mg et 40 mg une fois par jour.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés dans l'essai clinique contrôlé contre placebo conduit chez des patients présentant une HTAP et traités par ADCIRCA. Certains effets indésirables rapportés lors des essais cliniques et/ou depuis la commercialisation du tadalafil dans le traitement de la dysfonction érectile chez l'homme ont également été inclus dans le tableau. Ces événements ont été soit classés en « fréquence indéterminée » lorsque la fréquence chez les patients présentant une HTAP ne pouvait être estimée à partir des données disponibles, soit classés dans l'une

des fréquences, se basant sur les données cliniques issues de l'essai pivot contrôlé contre placebo d'ADCIRCA.

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

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée¹
Affections du système immunitaire		Réactions d'hyper-sensibilité ⁵			Œdème de Quincke
Affections du système nerveux	Céphalées ⁶	Syncope, Migraine ⁵	Convulsions ⁵ , Amnésie transitoire ⁵		Accident vasculaire cérébral ² (y compris événements hémorragiques)
Affections oculaires		Vision trouble			Neuropathie optique ischémique antérieure non-artéritique (NOIAN), Occlusion vasculaire rétinienne, Anomalie du champ visuel, Chorioretinopathie séreuse centrale
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes		Perte soudaine de l'audition
Affections cardiaques		Palpitations ^{2,5}	Mort subite d'origine cardiaque ^{2,5} , Tachycardie ^{2,5}		Angor instable, Arythmie ventriculaire, Infarctus du myocarde ²
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices	Hypotension	Hypertension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Inflammation du nasopharynx (notamment congestion nasale, congestion des sinus et rhinite)	Epistaxis			
Affections gastro-intestinales	Nausées, Dyspepsie (notamment douleur/inconfort abdominal ³)	Vomissements, Reflux gastro-œsophagien			

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée ¹
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash	Urticaire ⁵ , Hyperhidrose (transpiration excessive) ⁵		Syndrome de Stevens-Johnson, Dermatite exfoliative
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgies, Douleurs dorsales, Douleurs des membres (y compris sensation d'inconfort au niveau des membres)				
Affections du rein et des voies urinaires			Hématurie		
Affections des organes de reproduction et du sein		Augmentation des saignements utérins ⁴	Priapisme ⁵ , Hémorragie pénienne, Hémospemie		Erections prolongées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème facial, Douleur thoracique ²			

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

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

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

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

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

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

Population pédiatrique

Un total de 51 patients pédiatriques âgés de 2,5 à 17 ans présentant une HTAP ont été traités par le tadalafil dans des essais cliniques (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Un total de 391 patients pédiatriques, nouveau-nés à patients de moins de 18 ans, présentant une HTAP, ont été traités par le tadalafil dans une étude observationnelle réalisée après commercialisation (H6D-JE-TD01). Après administration du tadalafil, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez les enfants et les adolescents ont été similaires à ceux observés chez les adultes. En raison de différences en termes de conception des études, de la taille de l'échantillon, du genre, de la tranche d'âge et des doses, les résultats de sécurité d'emploi de ces études sont détaillés ci-dessous séparément.

Essai clinique contrôlé contre placebo chez des patients pédiatriques (H6D-MC-LVHV)

Dans une étude randomisée, contrôlée contre placebo conduite chez 35 patients âgés de 6,2 à 17,9 ans (âge médian de 14,2 ans) présentant une HTAP, un total de 17 patients ont été traités avec ADCIRCA 20 mg (cohorte de poids moyen, ≥ 25 kg à < 40 kg) ou 40 mg (cohorte de poids élevé, ≥ 40 kg), en une prise par jour et 18 patients ont reçu le placebo, pendant 24 semaines. Les effets indésirables (EI) les plus fréquents, survenant chez ≥ 2 patients traités par tadalafil, ont été : céphalées (29,4 %), infections des voies respiratoires supérieures (17,6 %), syndrome grippal (17,6 %), arthralgie (11,8 %) et épistaxis (11,8 %). Aucun décès ni effet indésirable grave (EIG) n'ont été rapportés. Sur les 35 patients pédiatriques traités dans l'étude à court terme contrôlée contre placebo, 32 patients ont été inclus dans la phase d'extension en ouvert à long terme de 24 mois et 26 patients ont terminé le suivi. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.

Étude de pharmacocinétique non contrôlée chez des patients pédiatriques (H6D-MC-LVIG)

Dans une étude pédiatrique d'ascension de doses multiples, 19 patients (âge médian : 10,9 ans [extrêmes 2,5 et 17 ans]) ont reçu ADCIRCA en une prise par jour en ouvert pendant 10 semaines (période 1) et jusqu'à 24 mois supplémentaires au cours d'une phase d'extension (période 2). Des EIG ont été rapportés chez 8 patients (42,1 %). Ces EIG ont été : hypertension pulmonaire (21,0 %), infection virale (10,5 %) et insuffisance cardiaque, gastrite, pyrexie, diabète de type 1, convulsion fébrile, présyncope, convulsions et kyste ovarien (5,3 % chacun). Aucun patient n'est sorti de l'étude en raison d'EI. Des EI émergents en cours de traitement ont été rapportés chez 18 patients (94,7 %). Les plus fréquents (survenant chez ≥ 5 patients) ont été : céphalées, pyrexie, infection virale des voies respiratoires supérieures et vomissements. Deux décès ont été rapportés.

Étude après commercialisation chez des patients pédiatriques (H6D-JE-TD01)

Des données de sécurité d'emploi ont été collectées dans le cadre d'une étude observationnelle après commercialisation conduite au Japon et incluant 391 patients pédiatriques présentant une HTAP (période d'observation de 2 ans au maximum). L'âge moyen des patients dans l'étude était de $5,7 \pm 5,3$ ans, comprenant 79 patients âgés de < 1 an, 41 patients âgés de 1 à < 2 ans, 122 patients âgés de 2 à 6 ans, 110 patients âgés de 7 à 14 ans et 39 patients âgés de 15 à 17 ans. Des EI ont été rapportés chez 123 patients (31,5 %). Les incidences des EI (≥ 5 patients) ont été : hypertension pulmonaire (3,6 %), céphalées (2,8 %), insuffisance cardiaque (2,0 %), diminution du nombre de plaquettes (2,0 %), épistaxis (1,8 %), infection des voies respiratoires supérieures (1,8 %), bronchite, diarrhée et anomalie de la fonction hépatique (1,5 % chacun) et gastro-entérite, entéropathie exsudative et augmentation de l'aspartate aminotransférase (1,3 % chacun). L'incidence des EIG a été de 12,0 % (≥ 3 patients) comprenant hypertension pulmonaire (3,6 %), insuffisance cardiaque (1,5 %) et pneumonie (0,8 %). Seize décès (4,1 %) ont été rapportés. Aucun des décès n'était lié au tadalafil.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Le tadalafil est un inhibiteur puissant et sélectif de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5), enzyme responsable de la dégradation de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). L'hypertension artérielle pulmonaire est associée à une diminution de la libération de monoxyde d'azote par l'endothélium vasculaire et à une réduction des concentrations de GMPc dans les muscles lisses vasculaires pulmonaires. La PDE5 est la phosphodiesterase prédominante dans le système vasculaire pulmonaire. L'inhibition de la PDE5 par le tadalafil augmente les concentrations en GMPc provoquant une relaxation des cellules musculaires lisses des vaisseaux pulmonaires et une vasodilatation au niveau pulmonaire.

Effets pharmacodynamiques

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

Efficacité et sécurité cliniques

Adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire

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

Les patients étaient randomisés dans un des 5 groupes de traitement (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg ou placebo). Les patients étaient âgés d'au moins 12 ans et présentaient une HTAP idiopathique, associée à une connectivite, à l'utilisation d'anorexigène, à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), à une communication inter-auriculaire, ou associée à une cardiopathie congénitale avec shunt gauche-droit corrigée chirurgicalement depuis au moins 1 an (par exemple, communication interventriculaire, persistance du canal artériel). L'âge moyen des patients était de 54 ans (extrêmes : 14 à 90 ans) avec une majorité de patients caucasiens (80,5 %) et féminins (78,3 %). Les étiologies de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) étaient essentiellement idiopathiques (61,0 %) et associées à une connectivite (23,5 %). La majorité des patients étaient en classe fonctionnelle III (65,2 %) ou II (32,1 %) selon la classification de l'OMS. A l'entrée dans l'étude, la distance de marche moyenne parcourue en 6 minutes était de 343,6 mètres.

Le critère principal d'efficacité était le changement de la distance de marche parcourue en 6 minutes entre l'état initial et la semaine 16. Seul le tadalafil 40 mg a atteint le niveau de significativité défini

dans le protocole avec une augmentation ajustée médiane de la distance de marche parcourue en 6 minutes, de 26 mètres ($p = 0,0004$; IC_{95%} : [9,5 ; 44,0] ; Méthode pré-spécifiée de Hodges-Lehman) (moyenne 33 mètres, IC_{95%} : [15,2 ; 50,3]). L'amélioration de la distance de marche s'est manifestée dès 8 semaines de traitement. Une amélioration significative ($p < 0,01$) de la distance de marche parcourue en 6 minutes a été démontrée à la semaine 12 lorsqu'il a été demandé aux patients de retarder la prise du médicament expérimental afin d'estimer la concentration minimale efficace de la substance active. Les résultats étaient dans l'ensemble cohérents entre les sous-groupes déterminés en fonction de l'âge, du sexe, de l'étiologie de l'HTAP, de la classe fonctionnelle de l'OMS à l'état initial et de la distance de marche parcourue en 6 minutes. L'augmentation ajustée médiane de la distance de marche parcourue en 6 minutes, était de 17 mètres ($p = 0,09$; IC_{95%} : [-7,1 ; 43,0] ; Méthode pré-spécifiée de Hodges-Lehman) (moyenne 23 mètres, IC_{95%} : [-2,4 ; 47,8]) chez les patients recevant du tadalafil 40 mg en association avec du bosentan ($n = 39$). Elle était de 39 mètres ($p < 0,01$, IC_{95%} : [13,0 ; 66,0] ; Méthode pré-spécifiée de Hodges-Lehman) (moyenne 44 mètres, IC_{95%} : [19,7 ; 69,0]) chez les patients recevant du tadalafil 40 mg seul ($n = 37$).

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

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

Des examens de l'hémodynamique cardio-pulmonaire ont été réalisés chez 93 patients. Le tadalafil 40 mg a augmenté le débit cardiaque (0,6 L/min) et a réduit la pression artérielle pulmonaire (-4,3 mmHg) et la résistance vasculaire pulmonaire (-209 dyn.s/cm⁵) par rapport à l'état initial ($p < 0,05$). Cependant, des analyses post-hoc ont démontré que les changements par rapport à l'état initial des paramètres hémodynamiques cardio-pulmonaires du groupe traité par tadalafil 40 mg n'étaient pas significativement différents de ceux du groupe placebo.

Traitement à long-terme

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

Le tadalafil 20 mg administré à des sujets sains n'a pas entraîné de différence significative, par rapport au placebo, de la pression artérielle systolique et diastolique en position allongée (baisse maximale moyenne de 1,6/0,8 mmHg, respectivement), de la pression artérielle systolique et diastolique en position debout (baisse maximale moyenne de 0,2/4,6 mmHg, respectivement), ni significativement modifié la fréquence cardiaque.

Dans une étude destinée à évaluer les effets du tadalafil sur la vision, aucune altération de la distinction entre les couleurs (bleu/vert) n'a été détectée par le test des 100 couleurs de Farnsworth-Munsell. Ce résultat est compatible avec la faible affinité du tadalafil pour la PDE6 par rapport à la

PDE5. Au cours de tous les essais cliniques, des modifications de la vision des couleurs ont été rarement rapportées (< 0,1 %).

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

Population pédiatrique

Population pédiatrique présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Un total de 35 patients pédiatriques présentant une HTAP âgés de 6 à < 18 ans ont été traités en association à un antagoniste du récepteur de l'endothéline dans une étude comprenant 2 périodes (H6D-MC-LVHV) afin d'évaluer l'efficacité, la sécurité d'emploi et la pharmacocinétique du tadalafil. Dans la période de 6 mois en double aveugle (période 1), 17 patients ont reçu le tadalafil et 18 patients ont reçu le placebo.

La dose de tadalafil a été administrée en fonction du poids du patient lors de la visite de sélection. La majorité des patients (25 [71,4 %]) pesaient ≥ 40 kg et recevaient une dose de 40 mg. Les patients restants (10 [28,6 %]) pesaient ≥ 25 kg à < 40 kg et recevaient 20 mg. L'étude a inclus 16 patients de sexe masculin et 19 de sexe féminin. L'âge médian de la population globale était de 14,2 ans (de 6,2 à 17,9 ans). Aucun patient < 6 ans n'a été inclus dans l'étude. Les étiologies de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) étaient essentiellement idiopathiques (74,3 %) ou associée à une hypertension pulmonaire persistante ou récurrente après réparation d'une anastomose systémico-pulmonaire congénitale (25,7 %). La majorité des patients étaient en classe fonctionnelle II selon la classification de l'OMS (80 %).

L'objectif principal de la période 1 était d'évaluer l'efficacité du tadalafil en comparaison au placebo en termes d'amélioration de la distance de marche parcourue en 6 minutes entre l'état initial et la semaine 24, évaluée chez des patients de ≥ 6 à < 18 ans étant en capacité de passer le test de marche sur 6 minutes. Pour l'analyse principale (modèle mixte à mesures répétées (MMRM)), la variation moyenne (erreur standard : ES) de la distance de marche parcourue en 6 minutes entre l'état initial et la semaine 24 (méthode des moindres carrés) était de 60 mètres (ES : 20,4) pour le tadalafil et de 37 mètres (ES : 20,8) pour le placebo.

De plus, chez les patients pédiatriques âgés de ≥ 2 ans à < 18 ans présentant une HTAP, un modèle exposition-réponse a été utilisé pour prédire la distance de marche parcourue en 6 minutes sur la base de l'exposition pédiatrique après des doses quotidiennes de 20 ou 40 mg estimée avec un modèle de pharmacocinétique de population et un modèle exposition-réponse adapté à l'adulte (H6D-MC-LVGY). Le modèle a démontré la similarité entre la réponse prédite par le modèle et la distance de marche parcourue en 6 minutes effectivement observée chez les patients pédiatriques âgés de 6 à < 18 ans de l'étude H6D-MC-LVHV.

Il n'y a pas eu de cas confirmé d'aggravation clinique dans aucun des deux groupes de traitement pendant la période 1. La proportion de patients avec amélioration de la classe fonctionnelle selon la classification de l'OMS entre l'état initial et la semaine 24 a été de 40 % dans le groupe tadalafil contre 20 % dans le groupe placebo. De plus, une tendance en faveur d'une efficacité potentielle dans le groupe tadalafil par rapport au groupe placebo a aussi été observée sur les mesures comme le NT-Pro-BNP (différence entre les traitements : -127,4, IC 95 %, -247,05 à -7,80), les paramètres échocardiographiques (TAPSE : différence entre les traitements 0,43, IC 95 %, 0,14 à 0,71 ; index d'éjection du ventricule gauche en systole : différence entre les traitements -0,40, IC 95 %, -0,87 à 0,07 ; index d'éjection du ventricule gauche en diastole : différence entre les traitements -0,17, IC 95 %, -0,43 à 0,09 ; épanchement péricardique (2 cas rapportés dans le groupe placebo et aucun dans

le groupe tadalafil) et l'échelle CGI-I (amélioration dans le groupe tadalafil 64,3 %, dans le groupe placebo 46,7 %).

Données de l'extension à long terme

Un total de 32 patients de l'étude contrôlée contre placebo (H6D-MC-LVHV) ont été inclus dans la phase d'extension en ouvert de 2 ans (période 2) pendant laquelle tous les patients ont reçu le tadalafil à la dose adaptée en fonction de leur poids. L'objectif principal de la période 2 était d'évaluer la sécurité d'emploi à long terme du tadalafil.

Un total de 26 patients ont terminé le suivi, période pendant laquelle il n'a pas été rapporté de nouveau signal de sécurité. Une aggravation de l'état clinique est survenue chez 5 patients : apparition de syncopes chez 1 patient, augmentation de la dose d'antagoniste du récepteur de l'endothéline chez 2 patients, ajout d'un nouveau traitement concomitant spécifique de l'HTAP chez 1 patient et hospitalisation pour progression de l'HTAP chez 1 patient. La classe fonctionnelle selon la classification de l'OMS a été maintenue ou améliorée à la fin de la période 2 chez la majorité des patients.

Effets pharmacodynamiques chez les enfants < 6 ans

Compte tenu des données limitées en termes de mesures pharmacodynamiques et de l'absence de critère d'évaluation clinique adapté et approuvé chez les enfants de moins de 6 ans, l'efficacité est extrapolée dans cette population sur la base des expositions aux doses efficaces chez l'adulte.

La posologie et l'efficacité d'ADCIRCA n'ont pas été établies pour les enfants de moins de 2 ans.

Myopathie de Duchenne

Une seule étude a été réalisée avec tadalafil dans la population pédiatrique chez des enfants présentant une myopathie de Duchenne et dans laquelle aucune preuve d'efficacité n'a été constatée. L'étude était randomisée en 3 groupes parallèles, en double aveugle, contrôlée contre placebo, incluant 331 garçons âgés de 7 à 14 ans atteints de myopathie de Duchenne recevant simultanément un traitement par corticostéroïdes. L'étude comportait une période de 48 semaines en double-aveugle pendant laquelle les patients étaient randomisés pour recevoir quotidiennement du tadalafil 0,3 mg/kg, du tadalafil 0,6 mg/kg ou un placebo. Il n'a pas été mis en évidence d'efficacité du tadalafil en termes de réduction du déclin de la capacité à l'exercice mesurée par la distance de marche parcourue en 6 minutes qui était le critère principal. La variation moyenne de la distance de marche parcourue en 6 minutes à 48 semaines de traitement (méthode des moindres carrés) était de -51,0 mètres (m) dans le groupe placebo, comparé à -64,7 m dans le groupe tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) et -59,1 m dans le groupe tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). De plus, l'analyse des critères secondaires n'a pas mis en évidence d'efficacité. Les résultats de sécurité globale dans cette étude étaient dans l'ensemble cohérents avec le profil de sécurité connu du tadalafil et avec les effets indésirables attendus dans une population pédiatrique atteinte de myopathie de Duchenne recevant des corticostéroïdes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les études pharmacocinétiques ont révélé que les comprimés et la suspension buvable d'ADCIRCA sont bioéquivalents sur la base de l'ASC(0-∞) à jeun. Le t_{max} de la suspension buvable survient environ 1 heure après celui des comprimés, cependant la différence n'a pas été considérée comme cliniquement pertinente. Alors que les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture, la suspension buvable doit être prise à jeun au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas.

Absorption

Le tadalafil est facilement absorbé et les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) moyennes observées sont atteintes en moyenne 4 heures après administration par voie orale. Les études pharmacocinétiques ont montré que les comprimés et la suspension buvable d'ADCIRCA sont bioéquivalents sur la base de l'ASC (0-∞). La biodisponibilité absolue du tadalafil après administration orale n'a pas été déterminée.

La vitesse et le taux d'absorption du tadalafil en comprimés pelliculés ne sont pas influencés par l'alimentation et ADCIRCA en comprimés peut donc être pris pendant ou en dehors des repas. L'effet de la prise d'aliments sur la vitesse et la durée de l'absorption de la suspension buvable de tadalafil n'a pas été étudié. Par conséquent, la suspension de tadalafil doit être prise à jeun au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas. L'heure des prises (matin ou soir après administration d'une dose unique de 10 mg) n'a aucun effet cliniquement significatif sur la vitesse ou l'importance de l'absorption. Pour les enfants, le tadalafil a été administré dans les essais cliniques et les essais après commercialisation sans tenir compte de la prise alimentaire sans survenue d'un signal de sécurité.

Distribution

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

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

Biotransformation

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

Élimination

La clairance moyenne du tadalafil est de 3,4 L/h à l'état d'équilibre après administration par voie orale et la demi-vie d'élimination terminale moyenne est de 16 heures chez les sujets sains. Le tadalafil est essentiellement excrété sous forme de métabolites inactifs, principalement dans les selles (environ 61 % de la dose) et, à un moindre degré, dans les urines (environ 36 % de la dose).

Linéarité/non-linéarité

Pour des doses comprises entre 2,5 mg et 20 mg, l'exposition systémique (ASC) au tadalafil augmente proportionnellement avec la dose chez le sujet sain. Entre 20 mg et 40 mg, l'exposition augmente mais dans une proportion plus faible que celle observée pour des doses comprises entre 2,5 mg et 20 mg. Lors d'une prise quotidienne de tadalafil 20 mg et 40 mg, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 5 jours et l'exposition systémique est approximativement 1,5 fois celle après une administration unique.

Pharmacocinétique de la population de l'indication

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

Populations particulières

Sujets âgés

Les sujets âgés sains (65 ans ou plus) avaient une clairance inférieure après administration orale de tadalafil, entraînant une exposition systémique (ASC) supérieure de 25 % à celle des sujets sains âgés de 19 à 45 ans après une dose de 10 mg. Cet effet lié à l'âge n'est pas cliniquement significatif et ne justifie pas d'ajustement posologique.

Insuffisance rénale

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

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

Insuffisance hépatique

L'exposition systémique (ASC) au tadalafil, chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh, classes A et B), est comparable à l'exposition systémique observée chez des sujets sains après administration d'une dose de 10 mg. Une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfice/risque est préconisée si le tadalafil est prescrit. Aucune donnée n'est disponible sur l'administration de doses supérieures à 10 mg de tadalafil chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

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

Patients diabétiques

L'exposition systémique (ASC) au tadalafil chez les sujets diabétiques est environ 19 % plus faible que l'ASC déterminée chez des sujets sains après une dose de 10 mg. Cette différence d'exposition ne nécessite pas d'ajustement posologique.

Origine ethnique

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

Sexe

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

Population pédiatrique

Au vu des données obtenues pour 36 patients pédiatriques présentant une HTAP âgés de 2 à < 18 ans, le poids corporel n'a pas eu d'impact sur la clairance du tadalafil. Les valeurs d'ASC dans tous les groupes de poids pédiatrique sont similaires à celles obtenues chez les patients adultes à la même dose. Il a été montré que le poids corporel est prédictif du pic d'exposition chez les enfants. De ce fait, la dose est de 20 mg par jour pour les patients pédiatriques âgés de ≥ 2 ans et pesant < 40 kg et la C_{max} devrait être similaire à celle des patients pédiatriques pesant ≥ 40 kg prenant 40 mg par jour. Le T_{max} avec la forme comprimé a été estimé à environ 4 heures indépendamment du poids corporel. D'après les estimations, les valeurs de demi-vie du tadalafil vont de 13,6 à 24,2 heures, pour une plage de 10 à 80 kg de poids corporel ; il n'y a pas eu de différences cliniquement pertinentes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucun signe de tératogénicité, d'embryotoxicité ni de fœtotoxicité n'a été observé chez des rates ou des souris recevant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour de tadalafil. Dans des études de développement prénatal et postnatal effectuées chez le rat, la dose sans effet était de 30 mg/kg/jour. Chez la rate gestante, l'ASC correspondant à la substance active sous forme libre à cette dose était environ 18 fois plus élevée que l'ASC déterminée pour une dose de 20 mg chez l'homme.

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

6. DONNÉES 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)
Oxyde de fer rouge (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 à l'abri de l'humidité. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en aluminium/PVC/PE/PCTFE dans des boîtes de 28 et 56 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Pays-Bas

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

EU/1/08/476/005-006

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

Date de la première autorisation : 1 octobre 2008

Date du dernier renouvellement : 22 mai 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADCIRCA 2 mg/mL suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de la suspension buvable contient 2 mg de tadalafil.

Excipients à effet notoire

Chaque mL de la suspension buvable contient :

2,1 mg de benzoate de sodium (E211)

110,25 mg de sorbitol (E420)

3,1 mg de propylène glycol (E1520)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable

Suspension blanche à pratiquement blanche

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les adultes en classe fonctionnelle II et III selon la classification de l'OMS, afin d'améliorer la capacité à l'effort (voir rubrique 5.1).

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

Population pédiatrique

Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus en classe fonctionnelle II et III selon la classification de l'OMS.

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Adultes

La posologie recommandée est de 40 mg (deux comprimés pelliculés de 20 mg) en une prise quotidienne.

Population pédiatrique âgée de 2 ans à 17 ans

Les doses recommandées en une prise quotidienne chez les patients pédiatriques sont fonction de l'âge et du poids tel que présentées ci-dessous.

Âge et/ou poids du patient pédiatrique	Dose quotidienne recommandée et schéma posologique
Âge \geq 2 ans Poids corporel \geq 40 kg Poids corporel $<$ 40 kg	40 mg (deux comprimés de 20 mg*) en une prise quotidienne 20 mg (un comprimé de 20 mg ou 10 mL de suspension buvable 2 mg/mL de tadalafil*) en une prise quotidienne

* Les comprimés sont disponibles pour les patients capables d'avaler les comprimés et nécessitant une dose de 20 ou 40 mg.

Aucune donnée de pharmacocinétique ou d'efficacité n'est disponible à partir d'essais cliniques chez les patients âgés de moins de 2 ans. La posologie adaptée d'ADCIRCA n'a pas été déterminée chez les enfants âgés de 6 mois à $<$ 2 ans. Par conséquent, ADCIRCA n'est pas recommandé dans cette tranche d'âge.

Retard de prise, dose oubliée ou vomissement

Si la prise d'ADCIRCA est retardée mais peut encore être administrée le jour même, la dose doit être prise sans modifier ensuite le calendrier d'administration des doses suivantes.

Les patients ne doivent pas prendre une dose supplémentaire en cas d'oubli d'une dose.

Les patients ne doivent pas prendre une dose supplémentaire en cas de vomissement.

Population particulière

Patients âgés

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

Insuffisance rénale

Adultes et population pédiatrique (âgée de 2 à 17 ans) pesant au moins 40 kg

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

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

Chez les patients pesant moins de 40 kg et atteints d'insuffisance rénale légère à modérée, une posologie initiale de 10 mg une fois par jour est recommandée. Selon l'efficacité et la tolérance individuelle, la posologie peut être augmentée jusqu'à 20 mg une fois par jour. L'utilisation du tadalafil n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Adultes et population pédiatrique (âgée de 2 à 17 ans) pesant au moins 40 kg

L'expérience clinique étant limitée chez les patients atteints de cirrhose hépatique légère à modérée (Child-Pugh, classes A et B), une posologie initiale de 20 mg une fois par jour peut être envisagée.

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

Chez les patients pesant moins de 40 kg et atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée, une posologie initiale de 10 mg une fois par jour peut être envisagée.

Quel que soit l'âge du patient, une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfice/risque est préconisée si le tadalafil est prescrit. Les patients présentant une cirrhose hépatique sévère (Child-

Pugh, classe C) n'ont pas été étudiés et par conséquent l'administration de tadalafil n'est pas recommandée dans ces cas (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique âgée de moins de 2 ans

La posologie et l'efficacité d'ADCIRCA n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1.

Mode d'administration

Voie orale.

La suspension buvable doit être prise à jeun, au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas.

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

La dose prescrite d'ADCIRCA en suspension buvable peut être administrée par sonde nasogastrique. Suivre les instructions du fabricant de la sonde nasogastrique pour l'administration du médicament. Pour assurer un dosage adéquat, après l'administration de la suspension buvable, la sonde d'alimentation entérale doit être rincée avec au moins 3 mL d'eau ou de solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) pour perfusion.

4.3 Contre-indications

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

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

Hypotension sévère (< 90/50 mmHg).

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

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE5), tels que le tadalafil, avec les stimulateurs de la guanylate cyclase, tels que le riociguat, est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension symptomatique (voir rubrique 4.5).

Patients ayant une perte de la vision d'un œil liée à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), que cet événement ait été associé ou non à une exposition antérieure à un inhibiteur de la PDE5 (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Atteintes cardiovasculaires

Les pathologies cardiovasculaires suivantes étaient des critères de non-inclusion dans les essais cliniques menés dans l'HTAP :

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

- hypertension systémique non contrôlée.

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

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

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

Chez certains patients recevant des α_1 bloquants, l'administration concomitante de tadalafil peut conduire à une hypotension symptomatique (voir rubrique 4.5). L'administration simultanée de tadalafil et de doxazosine n'est donc pas recommandée.

Atteintes ophtalmiques

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

Diminution ou perte soudaine de l'audition

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

Insuffisances rénale et hépatique

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

Les patients atteints de cirrhose hépatique sévère (Child-Pugh, Classe C) n'ont pas été étudiés et, par conséquent, l'administration de tadalafil n'est pas recommandée dans ces situations.

Priapisme et malformation anatomique du pénis

Des cas de priapisme ont été rapportés chez les hommes traités par des inhibiteurs de la PDE5. Les patients ayant des érections d'une durée de 4 heures ou plus doivent être informés de la nécessité de

consulter un médecin immédiatement. La persistance du priapisme peut être à l'origine de lésions du tissu pénien et d'une impuissance permanente.

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

Utilisation avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4

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

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

Traitements de la dysfonction érectile

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

Prostacycline et analogues

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

Bosentan

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

Excipients

Benzoate de sodium

Ce médicament contient 2,1 mg de benzoate de sodium dans chaque mL de suspension buvable.

Sorbitol

Ce médicament contient 110,25 mg de sorbitol dans chaque mL. Le sorbitol est une source de fructose. L'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doit être pris en compte. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose ne doivent pas recevoir ce médicament sauf en cas de nécessité absolue.

Propylène glycol

Ce médicament contient 3,1 mg de propylène glycol dans chaque mL

Sodium

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

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

Effets d'autres médicaments sur le tadalafil

Inhibiteurs du cytochrome P450

Antifongiques azolés (par exemple, le kétoconazole)

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

Antiprotéases (par exemple, le ritonavir)

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

Inducteurs du cytochrome P450

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline-1 (par exemple, le bosentan)

Le bosentan (125 mg deux fois par jour), un substrat des CYP2C9 et CYP3A4 et inducteur modéré des CYP3A4, CYP2C9 et potentiellement du CYP2C19, a réduit l'exposition systémique au tadalafil (40 mg une fois par jour) de 42 % et la C_{max} de 27 % lors de l'administration concomitante en doses répétées. L'efficacité du tadalafil chez les patients déjà traités par bosentan n'a pas été démontrée de façon concluante (voir rubriques 4.4 et 5.1). Le tadalafil n'a pas modifié l'exposition (ASC et C_{max}) du bosentan ou de ses métabolites.

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

Antibiotiques (par exemple, la rifampicine)

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

Effets du tadalafil sur d'autres médicaments

Dérivés nitrés

Les essais cliniques ont montré que le tadalafil (5, 10 et 20 mg) majorait les effets hypotenseurs des dérivés nitrés. Cette interaction a duré plus de 24 heures et n'était plus détectable 48 heures après la dernière dose de tadalafil. L'administration de tadalafil à des patients qui reçoivent des dérivés nitrés quelle que soit la forme d'administration est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Antihypertenseurs (y compris les inhibiteurs calciques)

L'administration concomitante de doxazosine (4 mg et 8 mg par jour) et de tadalafil (5 mg en dose quotidienne et 20 mg en dose unique) augmente de manière significative l'effet hypotenseur de cet alpha-bloquant. Cet effet peut se prolonger pendant au moins douze heures et se manifester par des symptômes tels que des syncopes. Par conséquent, cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

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

Le risque d'augmentation de l'effet hypotenseur en cas d'association de tadalafil (10 et 20 mg) avec les antihypertenseurs a été évalué au cours d'études de pharmacologie clinique. Les classes majeures d'antihypertenseurs ont été étudiées soit en monothérapie, soit en association. Des baisses plus

importantes de la pression sanguine ont été observées chez les patients prenant plusieurs agents antihypertenseurs et dont l'hypertension n'était pas correctement contrôlée comparé aux patients dont la pression sanguine était bien contrôlée et pour qui la diminution de pression sanguine était minime et similaire à celle des sujets sains. Chez les patients traités simultanément par des antihypertenseurs, le tadalafil 20 mg peut induire une baisse de la pression artérielle, qui (à l'exception de la doxazosine, voir ci-dessus) est, généralement mineure et vraisemblablement sans conséquence clinique.

Riociguat

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

Substrats du CYP1A2 (par exemple, la théophylline)

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

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

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

Acide acétylsalicylique

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

Substrats des glycoprotéines P (par exemple, la digoxine)

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

Contraceptifs oraux

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

Terbutaline

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

Alcool

Les concentrations en alcool n'ont pas été modifiées par l'administration concomitante de tadalafil à la dose de 10 mg ou de 20 mg. De plus, aucune modification des concentrations de tadalafil n'a été observée après l'absorption concomitante d'alcool. Le tadalafil (à la dose de 20 mg) n'a pas augmenté l'effet hypotenseur induit par l'alcool (à la dose de 0,7 g/kg soit approximativement 180 mL d'alcool à 40 % [ex : vodka] chez un homme de 80 kg), mais chez certains sujets, des sensations de vertiges en position debout et une hypotension orthostatique ont été observées. Le tadalafil (à la dose de 10 mg) n'a pas augmenté l'effet de l'alcool sur les fonctions cognitives.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Au vu des résultats d'une analyse pharmacocinétique de population, les estimations de la clairance apparente (CL/F) et l'effet du bosentan sur la CL/F chez les patients pédiatriques sont similaires à ceux des patients adultes présentant une HTAP. Aucun ajustement de la dose n'est considéré comme nécessaire lors de l'utilisation du tadalafil avec le bosentan.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation du tadalafil chez la femme enceinte sont limitées. Les études chez l'animal ne révèlent pas d'effets nocifs, directs ou indirects, sur le déroulement de la grossesse, le développement de l'embryon/du fœtus, l'accouchement et le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de tadalafil pendant la grossesse.

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Dans l'étude pivot contrôlée contre placebo conduite avec ADCIRCA dans le traitement de l'HTAP, un total de 323 patients ont été traités par ADCIRCA à des doses comprises entre 2,5 mg et 40 mg une fois par jour et 82 patients ont été traités par du placebo. La durée du traitement était de 16 semaines. La fréquence totale des arrêts dus à des effets indésirables était faible (ADCIRCA 11 %, placebo 16 %). Trois cent cinquante-sept (357) sujets ayant terminé l'étude pivot ont été inclus dans une étude de suivi à long terme. Les doses étudiées étaient 20 mg et 40 mg une fois par jour.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

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

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

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée ¹
Affections du système immunitaire		Réactions d'hyper-sensibilité ⁵			Œdème de Quincke
Affections du système nerveux	Céphalées ⁶	Syncope, Migraine ⁵	Convulsions ⁵ , Amnésie transitoire ⁵		Accident vasculaire cérébral ² (y compris événements hémorragiques)
Affections oculaires		Vision trouble			Neuropathie optique ischémique antérieure non-artéritique (NOIAN), Occlusion vasculaire rétinienne, Anomalie du champ visuel, Chorioretinopathie séreuse centrale
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes		Perte soudaine de l'audition
Affections cardiaques		Palpitations ^{2,5}	Mort subite d'origine cardiaque ^{2,5} , Tachycardie ^{2,5}		Angor instable, Arythmie ventriculaire, Infarctus du myocarde ²
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices	Hypotension	Hypertension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Inflammation du nasopharynx (notamment congestion nasale, congestion des sinus et rhinite)	Epistaxis			

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée ¹
Affections gastro-intestinales	Nausées, Dyspepsie (notamment douleur/inconfort abdominal ³)	Vomissements, Reflux gastro-œsophagien			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash	Urticaire ⁵ , Hyperhidrose (transpiration excessive) ⁵		Syndrome de Stevens-Johnson, Dermatite exfoliative
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgies, Douleurs dorsales, Douleurs des membres (y compris sensation d'inconfort au niveau des membres)				
Affections du rein et des voies urinaires			Hématurie		
Affections des organes de reproduction et du sein		Augmentation des saignements utérins ⁴	Priapisme ⁵ , Hémorragie pénienne, Hémospemie		Erections prolongées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Œdème facial, Douleur thoracique ²			

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

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

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

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

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

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

Population pédiatrique

Un total de 51 patients pédiatriques âgés de 2,5 à 17 ans présentant une HTAP ont été traités par le tadalafil dans des essais cliniques (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Un total de 391 patients pédiatriques, nouveau-nés à patients de moins de 18 ans, présentant une HTAP, ont été traités par le

tadalafil dans une étude observationnelle réalisée après commercialisation (H6D-JE-TD01). Après administration du tadalafil, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez les enfants et les adolescents ont été similaires à ceux observés chez les adultes. En raison de différences en termes de conception des études, de la taille de l'échantillon, du genre, de la tranche d'âge et des doses, les résultats de sécurité d'emploi de ces études sont détaillés ci-dessous séparément.

Essai clinique contrôlé contre placebo chez des patients pédiatriques (H6D-MC-LVHV)

Dans une étude randomisée, contrôlée contre placebo conduite chez 35 patients âgés de 6,2 à 17,9 ans (âge médian de 14,2 ans) présentant une d'HTAP, un total de 17 patients ont été traités avec ADCIRCA 20 mg (cohorte de poids moyen, ≥ 25 kg à < 40 kg) ou 40 mg (cohorte de poids élevé, ≥ 40 kg) en une prise par jour et 18 patients ont reçu le placebo, pendant 24 semaines. Les effets indésirables (EI) les plus fréquents, survenant chez ≥ 2 patients traités par tadalafil, ont été : céphalées (29,4 %), infections des voies respiratoires supérieures (17,6 %), syndrome grippal (17,6 %), arthralgie (11,8 %) et épistaxis (11,8 %). Aucun décès ni effet indésirable grave (EIG) n'ont été rapportés. Sur les 35 patients pédiatriques traités dans l'étude à court terme contrôlée contre placebo, 32 patients ont été inclus dans la phase d'extension en ouvert à long terme de 24 mois et 26 patients ont terminé le suivi. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.

Étude de pharmacocinétique non contrôlée chez des patients pédiatriques (H6D-MC-LVIG)

Dans une étude pédiatrique d'ascension de doses multiples, 19 patients (âge médian : 10,9 ans [extrêmes : 2,5 et 17 ans]) ont reçu ADCIRCA en une prise par jour en ouvert pendant 10 semaines (période 1) et jusqu'à 24 mois supplémentaires au cours d'une phase d'extension (période 2). Des EIG ont été rapportés chez 8 patients (42,1 %). Ces EIG ont été : hypertension pulmonaire (21,0 %), infection virale (10,5 %) et insuffisance cardiaque, gastrite, pyrexie, diabète de type 1, convulsion fébrile, présyncope, convulsions et kyste ovarien (5,3 % chacun). Aucun patient n'est sorti de l'étude en raison d'EI. Des EI émergents en cours de traitement ont été rapportés chez 18 patients (94,7 %). Les plus fréquents (survenant chez ≥ 5 patients) ont été : céphalées, pyrexie, infection virale des voies respiratoires supérieures et vomissements. Deux décès ont été rapportés.

Étude après commercialisation chez des patients pédiatriques (H6D-JE-TD01)

Des données de sécurité d'emploi ont été collectées dans le cadre d'une étude observationnelle après commercialisation conduite au Japon et incluant 391 patients pédiatriques présentant une HTAP (période d'observation de 2 ans au maximum). L'âge moyen des patients dans l'étude était de $5,7 \pm 5,3$ ans, comprenant 79 patients âgés de < 1 an, 41 patients âgés de 1 à < 2 ans, 122 patients âgés de 2 à 6 ans, 110 patients âgés de 7 à 14 ans et 39 patients âgés de 15 à 17 ans. Des EI ont été rapportés chez 123 patients (31,5 %). Les incidences des EI (≥ 5 patients) ont été : hypertension pulmonaire (3,6 %), céphalées (2,8 %), insuffisance cardiaque (2,0 %), diminution du nombre de plaquettes (2,0 %), épistaxis (1,8 %), infection des voies respiratoires supérieures (1,8 %), bronchite, diarrhée et anomalie de la fonction hépatique (1,5 % chacun) et gastro-entérite, entéropathie exsudative et augmentation de l'aspartate aminotransférase (1,3 % chacun). L'incidence des EIG a été de 12,0 % (≥ 3 patients) comprenant hypertension pulmonaire (3,6 %), insuffisance cardiaque (1,5 %) et pneumonie (0,8 %). Seize décès (4,1 %) ont été rapportés. Aucun des décès n'était lié au tadalafil.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

Le tadalafil est un inhibiteur puissant et sélectif de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5), enzyme responsable de la dégradation de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). L'hypertension artérielle pulmonaire est associée à une diminution de la libération de monoxyde d'azote par l'endothélium vasculaire et à une réduction des concentrations de GMPc dans les muscles lisses vasculaires pulmonaires. La PDE5 est la phosphodiesterase prédominante dans le système vasculaire pulmonaire. L'inhibition de la PDE5 par le tadalafil augmente les concentrations en GMPc provoquant une relaxation des cellules musculaires lisses des vaisseaux pulmonaires et une vasodilatation au niveau pulmonaire.

Effets pharmacodynamiques

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

Efficacité et sécurité cliniques

Adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire

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

Les patients étaient randomisés dans un des 5 groupes de traitement (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg ou placebo). Les patients étaient âgés d'au moins 12 ans et présentaient une HTAP idiopathique, associée à une connectivite, à l'utilisation d'anorexigène, à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), à une communication inter-auriculaire, ou associée à une cardiopathie congénitale avec shunt gauche-droit corrigée chirurgicalement depuis au moins 1 an (par exemple, communication interventriculaire, persistance du canal artériel). L'âge moyen des patients était de 54 ans (extrêmes : 14 à 90 ans) avec une majorité de patients caucasiens (80,5 %) et féminins (78,3 %). Les étiologies de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) étaient essentiellement idiopathiques (61,0 %) et associées à une connectivite (23,5 %). La majorité des patients étaient en classe fonctionnelle III (65,2 %) ou II (32,1 %) selon la classification de l'OMS. A l'entrée dans l'étude, la distance de marche moyenne parcourue en 6 minutes était de 343,6 mètres.

Le critère principal d'efficacité était le changement de la distance de marche parcourue en 6 minutes entre l'état initial et la semaine 16. Seul le tadalafil 40 mg a atteint le niveau de significativité défini dans le protocole avec une augmentation ajustée médiane de la distance de marche parcourue en 6 minutes, de 26 mètres ($p = 0,0004$; IC_{95%} : [9,5 ; 44,0] ; Méthode pré-spécifiée de Hodges-Lehman) (moyenne 33 mètres, IC_{95%} : [15,2 ; 50,3]). L'amélioration de la distance de marche s'est manifestée dès 8 semaines de traitement. Une amélioration significative ($p < 0,01$) de la distance de marche parcourue en 6 minutes a été démontrée à la semaine 12 lorsqu'il a été demandé aux patients de retarder la prise du médicament expérimental afin d'estimer la concentration minimale efficace de la substance active. Les résultats étaient dans l'ensemble cohérents entre les sous-groupes déterminés en fonction de l'âge, du sexe, de l'étiologie de l'HTAP, de la classe fonctionnelle de l'OMS à l'état initial et de la distance de marche parcourue en 6 minutes. L'augmentation ajustée médiane de la distance de marche parcourue en 6 minutes, était de 17 mètres ($p = 0,09$; IC_{95%} : [-7,1 ; 43,0] ; Méthode pré-spécifiée de Hodges-Lehman) (moyenne 23 mètres, IC_{95%} : [-2,4 ; 47,8]) chez les patients recevant du tadalafil 40 mg en association avec du bosentan ($n = 39$). Elle était de 39 mètres ($p < 0,01$, IC_{95%} : [13,0 ; 66,0] ; Méthode pré-spécifiée de Hodges-Lehman) (moyenne 44 mètres, IC_{95%} : [19,7 ; 69,0]) chez les patients recevant du tadalafil 40 mg seul ($n = 37$).

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

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

Des examens de l'hémodynamique cardio-pulmonaire ont été réalisés chez 93 patients. Le tadalafil 40 mg a augmenté le débit cardiaque (0,6 L/min) et a réduit la pression artérielle pulmonaire (-4,3 mmHg) et la résistance vasculaire pulmonaire (-209 dyn.s/cm⁵) par rapport à l'état initial ($p < 0,05$). Cependant, des analyses post-hoc ont démontré que les changements par rapport à l'état initial des paramètres hémodynamiques cardio-pulmonaires du groupe traité par tadalafil 40 mg n'étaient pas significativement différents de ceux du groupe placebo.

Traitement à long-terme

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

Le tadalafil 20 mg administré à des sujets sains n'a pas entraîné de différence significative, par rapport au placebo, de la pression artérielle systolique et diastolique en position allongée (baisse maximale moyenne de 1,6/0,8 mmHg, respectivement), de la pression artérielle systolique et diastolique en position debout (baisse maximale moyenne de 0,2/4,6 mmHg, respectivement), ni significativement modifié la fréquence cardiaque.

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

Munsell. Ce résultat est compatible avec la faible affinité du tadalafil pour la PDE6 par rapport à la PDE5. Au cours de tous les essais cliniques, des modifications de la vision des couleurs ont été rarement rapportées (< 0,1 %).

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

Population pédiatrique

Population pédiatrique présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Un total de 35 patients pédiatriques présentant une HTAP âgés de 6 à < 18 ans ont été traités en association à un antagoniste du récepteur de l'endothéline dans une étude comprenant 2 périodes (H6D-MC-LVHV) afin d'évaluer l'efficacité, la sécurité d'emploi et la pharmacocinétique du tadalafil. Dans la période de 6 mois en double aveugle (période 1), 17 patients ont reçu le tadalafil et 18 patients ont reçu le placebo.

La dose de tadalafil a été administrée en fonction du poids du patient lors de la visite de sélection. La majorité des patients (25 [71,4 %]) pesaient ≥ 40 kg et recevaient une dose de 40 mg. Les patients restants (10 [28,6 %]) pesaient ≥ 25 kg à < 40 kg et recevaient 20 mg. L'étude a inclus 16 patients de sexe masculin et 19 de sexe féminin. L'âge médian de la population globale était de 14,2 ans (de 6,2 à 17,9 ans). Aucun patient < 6 ans n'a été inclus dans l'étude. Les étiologies de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) étaient essentiellement idiopathiques (74,3 %) ou associée à une hypertension pulmonaire persistante ou récurrente après réparation d'une anastomose systémico-pulmonaire congénitale (25,7 %). La majorité des patients étaient en classe fonctionnelle II selon la classification de l'OMS (80 %).

L'objectif principal de la période 1 était d'évaluer l'efficacité du tadalafil en comparaison au placebo en termes d'amélioration de la distance de marche parcourue en 6 minutes entre l'état initial et la semaine 24, évaluée chez des patients de ≥ 6 à < 18 ans étant en capacité de passer le test de marche sur 6 minutes. Pour l'analyse principale (modèle mixte à mesures répétées (MMRM)), la variation moyenne (erreur standard : ES) de la distance de marche parcourue en 6 minutes entre l'état initial et la semaine 24 (méthode des moindres carrés) était de 60 mètres (ES : 20,4) pour le tadalafil et de 37 mètres (ES : 20,8) pour le placebo.

De plus, chez les patients pédiatriques âgés de ≥ 2 ans à < 18 ans présentant une HTAP, un modèle exposition-réponse a été utilisé pour prédire la distance de marche parcourue en 6 minutes sur la base de l'exposition pédiatrique après des doses quotidiennes de 20 ou 40 mg estimée avec un modèle de pharmacocinétique de population et un modèle exposition-réponse adapté à l'adulte (H6D-MC-LVGY). Le modèle a démontré la similarité entre la réponse prédite par le modèle et la distance de marche parcourue en 6 minutes effectivement observée chez les patients pédiatriques âgés de 6 à < 18 ans de l'étude H6D-MC-LVHV.

Il n'y a pas eu de cas confirmé d'aggravation clinique dans aucun des deux groupes de traitement pendant la période 1. La proportion de patients avec amélioration de la classe fonctionnelle selon la classification de l'OMS entre l'état initial et la semaine 24 a été de 40 % dans le groupe tadalafil contre 20 % dans le groupe placebo. De plus, une tendance en faveur d'une efficacité potentielle dans le groupe tadalafil par rapport au groupe placebo a aussi été observée sur les mesures comme le NT-Pro-BNP (différence entre les traitements : -127,4, IC 95 %, -247,05 à -7,80), les paramètres échocardiographiques (TAPSE : différence entre les traitements 0,43, IC 95 %, 0,14 à 0,71 ; index d'éjection du ventricule gauche en systole : différence entre les traitements -0,40, IC 95 %, -0,87 à 0,07 ; index d'éjection du ventricule gauche en diastole : différence entre les traitements -0,17,

IC 95 %, -0,43 à 0,09 ; épanchement péricardique (2 cas rapportés dans le groupe placebo et aucun dans le groupe tadalafil) et l'échelle CGI-I (amélioration dans le groupe tadalafil 64,3 %, dans le groupe placebo 46,7 %).

Données de l'extension à long terme

Un total de 32 patients de l'étude contrôlée contre placebo (H6D-MC-LVHV) ont été inclus dans la phase d'extension en ouvert de 2 ans (période 2) pendant laquelle tous les patients ont reçu le tadalafil à la dose adaptée en fonction de leur poids. L'objectif principal de la période 2 était d'évaluer la sécurité d'emploi à long terme du tadalafil.

Un total de 26 patients ont terminé le suivi, période pendant laquelle il n'a pas été rapporté de nouveau signal de sécurité. Une aggravation de l'état clinique est survenue chez 5 patients : apparition de syncopes chez 1 patient, augmentation de la dose d'antagoniste du récepteur de l'endothéline chez 2 patients, ajout d'un nouveau traitement concomitant spécifique de l'HTAP chez 1 patient et hospitalisation pour progression de l'HTAP chez 1 patient. La classe fonctionnelle selon la classification de l'OMS a été maintenue ou améliorée à la fin de la période 2 chez la majorité des patients.

Effets pharmacodynamiques chez les enfants < 6 ans

Compte tenu des données limitées en termes de mesures pharmacodynamiques et de l'absence de critère d'évaluation clinique adapté et approuvé chez les enfants de moins de 6 ans, l'efficacité est extrapolée dans cette population sur la base des expositions aux doses efficaces chez l'adulte.

La posologie et l'efficacité d'ADCIRCA n'ont pas été établies pour les enfants de moins de 2 ans.

Myopathie de Duchenne

Une seule étude a été réalisée avec tadalafil dans la population pédiatrique chez des enfants présentant une myopathie de Duchenne et dans laquelle aucune preuve d'efficacité n'a été constatée. L'étude était randomisée en 3 groupes parallèles, en double aveugle, contrôlée contre placebo, incluant 331 garçons âgés de 7 à 14 ans atteints de myopathie de Duchenne recevant simultanément un traitement par corticostéroïdes. L'étude comportait une période de 48 semaines en double-aveugle pendant laquelle les patients étaient randomisés pour recevoir quotidiennement du tadalafil 0,3 mg/kg, du tadalafil 0,6 mg/kg ou un placebo. Il n'a pas été mis en évidence d'efficacité du tadalafil en termes de réduction du déclin de la capacité à l'exercice mesurée par la distance de marche parcourue en 6 minutes qui était le critère principal. La variation moyenne de la distance de marche parcourue en 6 minutes à 48 semaines de traitement (méthode des moindres carrés) était de -51,0 mètres (m) dans le groupe placebo, comparé à -64,7 m dans le groupe tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) et -59,1 m dans le groupe tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). De plus, l'analyse des critères secondaires n'a pas mis en évidence d'efficacité. Les résultats de sécurité globale dans cette étude étaient dans l'ensemble cohérents avec le profil de sécurité connu du tadalafil et avec les effets indésirables attendus dans une population pédiatrique atteinte de myopathie de Duchenne recevant des corticostéroïdes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les études pharmacocinétiques ont révélé que les comprimés et la suspension buvable d'ADCIRCA sont bioéquivalents sur la base de l'ASC(0-∞) à jeun. Le t_{max} de la suspension buvable survient environ 1 heure après celui des comprimés, cependant la différence n'a pas été considérée comme cliniquement pertinente. Alors que les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture, la suspension buvable doit être prise à jeun au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas.

Absorption

Le tadalafil est facilement absorbé et les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) moyennes observées sont atteintes en moyenne 4 heures après administration par voie orale. Les études pharmacocinétiques ont montré que les comprimés et la suspension buvable d'ADCIRCA sont

bioéquivalents sur la base de l'ASC (0-∞). La biodisponibilité absolue du tadalafil après administration orale n'a pas été déterminée.

La vitesse et le taux d'absorption du tadalafil en comprimés pelliculés ne sont pas influencés par l'alimentation et ADCIRCA en comprimés peut donc être pris pendant ou en dehors des repas. L'effet de la prise d'aliments sur la vitesse et la durée de l'absorption de la suspension buvable de tadalafil n'a pas été étudié. Par conséquent, la suspension de tadalafil doit être prise à jeun au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas. L'heure des prises (matin ou soir après administration d'une dose unique de 10 mg) n'a aucun effet cliniquement significatif sur la vitesse ou l'importance de l'absorption. Pour les enfants, le tadalafil a été administré dans les essais cliniques et les essais après commercialisation sans tenir compte de la prise alimentaire sans survenue d'un signal de sécurité.

Distribution

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

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

Biotransformation

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

Élimination

La clairance moyenne du tadalafil est de 3,4 L/h à l'état d'équilibre après administration par voie orale et la demi-vie d'élimination terminale moyenne est de 16 heures chez les sujets sains. Le tadalafil est essentiellement excrété sous forme de métabolites inactifs, principalement dans les selles (environ 61 % de la dose) et, à un moindre degré, dans les urines (environ 36 % de la dose).

Linéarité/non-linéarité

Pour des doses comprises entre 2,5 mg et 20 mg, l'exposition systémique (ASC) au tadalafil augmente proportionnellement avec la dose chez le sujet sain. Entre 20 mg et 40 mg, l'exposition augmente mais dans une proportion plus faible que celle observée pour des doses comprises entre 2,5 mg et 20 mg. Lors d'une prise quotidienne de tadalafil 20 mg et 40 mg, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 5 jours et l'exposition systémique est approximativement 1,5 fois celle après une administration unique.

Pharmacocinétique de la population de l'indication

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

Populations particulières

Sujets âgés

Les sujets âgés sains (65 ans ou plus) avaient une clairance inférieure après administration orale de tadalafil, entraînant une exposition systémique (ASC) supérieure de 25 % à celle des sujets sains âgés de 19 à 45 ans après une dose de 10 mg. Cet effet lié à l'âge n'est pas cliniquement significatif et ne justifie pas d'ajustement posologique.

Insuffisance rénale

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

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

Insuffisance hépatique

L'exposition systémique (ASC) au tadalafil, chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh, classes A et B), est comparable à l'exposition systémique observée chez des sujets sains après administration d'une dose de 10 mg. Une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfice/risque est préconisée si le tadalafil est prescrit. Aucune donnée n'est disponible sur l'administration de doses supérieures à 10 mg de tadalafil chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

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

Patients diabétiques

L'exposition systémique (ASC) au tadalafil chez les sujets diabétiques est environ 19 % plus faible que l'ASC déterminée chez des sujets sains après une dose de 10 mg. Cette différence d'exposition ne nécessite pas d'ajustement posologique.

Origine ethnique

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

Sexe

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

Population pédiatrique

Au vu des données obtenues pour 36 patients pédiatriques présentant une HTAP âgés de 2 à < 18 ans, le poids corporel n'a pas eu d'impact sur la clairance du tadalafil. Les valeurs d'ASC dans tous les groupes de poids pédiatrique sont similaires à celles obtenues chez les patients adultes à la même dose. Il a été montré que le poids corporel est prédictif du pic d'exposition chez les enfants. De ce fait, la dose est de 20 mg par jour pour les patients pédiatriques âgés de ≥ 2 ans et pesant < 40 kg et la C_{max} devrait être similaire à celle des patients pédiatriques pesant ≥ 40 kg prenant 40 mg par jour. Le T_{max} avec la forme comprimé a été estimé à environ 4 heures et indépendamment du poids corporel. D'après les estimations, les valeurs de demi-vie du tadalafil vont de 13,6 à 24,2 heures, pour une plage de 10 à 80 kg de poids corporel ; il n'y a pas eu de différences cliniquement pertinentes.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucun signe de tératogénicité, d'embryotoxicité ni de fœtotoxicité n'a été observé chez des rates ou des souris recevant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour de tadalafil. Dans des études de développement prénatal et postnatal effectuées chez le rat, la dose sans effet était de 30 mg/kg/jour. Chez la rate gestante, l'ASC correspondant à la substance active sous forme libre à cette dose était environ 18 fois plus élevée que l'ASC déterminée pour une dose de 20 mg chez l'homme.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gomme xanthane
Cellulose microcristalline
Carmellose sodique
Acide citrique
Citrates de sodium
Benzoate de sodium (E211)
Silice colloïdale anhydre
Sorbitol liquide (cristallisable) (E420)
Polysorbate 80
Sucralose
Émulsion de siméthicone, 30 % (contenant de la siméthicone, de la méthylcellulose, de l'acide sorbique, de l'eau purifiée)
Arôme artificiel de cerise (contient du propylène glycol (E1520))
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Après première ouverture du flacon : 110 jours

6.4 Précautions particulières de conservation

Conservez le flacon debout. Ce médicament ne nécessite pas de conditions de conservation particulières. Pour les conditions de conservation après la première ouverture du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène terephthalate (PET) avec opercule pelable et fermeture en polypropylène (PP) avec sécurité enfant, contenant 220 mL de suspension buvable, placé dans une boîte.

Chaque boîte contient un flacon, une seringue graduée de 10 mL en polyéthylène basse densité (LDPE) avec graduations de 1 mL et un adaptateur à pression pour flacon en LDPE.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation : L'adaptateur à pression pour flacon fourni dans la boîte du produit doit être inséré fermement dans le goulot du flacon avant la première utilisation et rester en place pendant toute la durée d'utilisation du flacon. Bien agiter le flacon pendant au moins 10 secondes avant chaque utilisation. Agiter à nouveau si le flacon est laissé au repos plus de 15 minutes. La seringue servant au dosage doit être insérée dans l'adaptateur et la dose doit être prélevée dans le flacon retourné, en alignant la graduation en mL sous la base de la seringue. Le bouchon doit être remis en place après chaque utilisation. Rincer la seringue en versant de l'eau dans une tasse, en remplissant la seringue d'eau puis en la vidant.

Le rétablissement de la dose de tadalafil a été réalisé avec des sondes naso-gastriques en silicone et polyuréthane de 8 Fr et de 60 cm de longueur. Pour assurer l'administration d'une dose adéquate, après administration de la suspension buvable, la sonde NG doit être rincée au moins une fois avec 3 mL d'eau ou de solution de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) pour perfusion.

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

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

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Pays-Bas

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

EU/1/08/476/007

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

Date de la première autorisation : 1 octobre 2008

Date du dernier renouvellement : 22 mai 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Lilly S.A.
Avda de la Industria 30
28108 Alcobendas (Madrid)
Espagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR – COMPRIMÉS PELLICULES

ETUI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADCIRCA 20 mg comprimés pelliculés
tadalafil

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

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de tadalafil.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

lactose

Pour plus d'informations, voir la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

28 comprimés pelliculés

56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Pays-Bas

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

EU/1/08/476/005-006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATION EN BRAILLE**

ADCIRCA 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADCIRCA 20 mg comprimés
tadalafil

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

Lilly

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR - SUSPENSION
BUVABLE**

ETUI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADCIRCA 2 mg/mL suspension buvable
tadalafil

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

Chaque mL de la suspension buvable contient 2 mg de tadalafil.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Benzoate de sodium (E211) ; sorbitol liquide (cristallisable) (E420) ; propylène glycol (E1520). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension buvable

220 mL

Chaque boîte contient 1 flacon, 1 seringue et 1 adaptateur à pression pour flacon.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Bien agiter le flacon de médicament pendant au moins 10 secondes avant chaque utilisation pour bien mélanger la suspension.

Agiter à nouveau si le flacon est laissé au repos plus de 15 minutes.

Une fois par jour.

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après première ouverture : à utiliser dans les 110 jours. Date d'ouverture : _____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon debout.

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

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

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Pays-Bas

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

EU/1/08/476/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

ADCIRCA 2 mg/mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE -
SUSPENSION BUVABLE**

ETIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADCIRCA 2 mg/mL suspension buvable
tadalafil

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

Chaque mL de la suspension buvable contient 2 mg de tadalafil.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Benzoate de sodium (E211) ; sorbitol liquide (cristallisable) (E420) ; propylène glycol (E1520). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension buvable
220 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Bien agiter pendant 10 secondes avant utilisation.
Une fois par jour.
Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après première ouverture : à utiliser dans les 110 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon debout.

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

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

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Pays-Bas

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

EU/1/08/476/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

ADCIRCA 20 mg comprimés pelliculés tadalafil

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

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

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce qu'ADCIRCA et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ADCIRCA
3. Comment prendre ADCIRCA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver ADCIRCA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'ADCIRCA et dans quels cas est-il utilisé

ADCIRCA contient une substance active, le tadalafil.

ADCIRCA est un traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les adultes et chez les enfants âgés de 2 ans et plus.

Il appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE5) qui permet de relaxer les vaisseaux sanguins pulmonaires afin d'améliorer le flux sanguin dans vos poumons. Il en résulte une amélioration de votre capacité à pratiquer une activité physique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ADCIRCA

Ne prenez jamais ADCIRCA :

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre ADCIRCA.

Avant de prendre les comprimés, parlez-en à votre médecin si vous avez :

- des problèmes cardiaques autres que votre hypertension pulmonaire
- des problèmes de pression sanguine
- une maladie héréditaire de l'œil
- une anomalie des globules rouges (la drépanocytose)
- un cancer de la moelle osseuse (myélome multiple)
- un cancer des cellules sanguines (leucémie)
- une déformation du pénis, ou des érections involontaires ou persistantes qui durent plus de 4 heures (priapisme)
- une grave maladie du foie
- une grave maladie des reins.

En cas de diminution ou de perte soudaine de la vision, ou si votre vision est déformée ou altérée pendant que vous prenez ADCIRCA, vous devez arrêter votre traitement par ADCIRCA et contacter immédiatement votre médecin.

Une diminution ou une perte soudaine de l'audition ont été observées chez des patients prenant du tadalafil. Même s'il n'a pas été déterminé si l'évènement est directement lié au tadalafil, si vous ressentez une diminution ou une perte soudaine de l'audition, vous devez contacter immédiatement votre médecin.

Enfants et adolescents

ADCIRCA n'est pas recommandé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les enfants de moins de 2 ans car l'utilisation de ce médicament n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et ADCIRCA

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

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

Certains médicaments peuvent être affectés par ADCIRCA ou peuvent affecter la manière dont ADCIRCA agira. Parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez déjà :

- du bosentan (un autre traitement pour l'hypertension artérielle pulmonaire)
- des dérivés nitrés (médicaments pour l'angine de poitrine)
- des alpha-bloquants, médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou les problèmes de prostate.
- du riociguat.
- de la rifampicine (médicaments pour traiter des infections bactériennes)
- des comprimés à base de kétoconazole (médicaments pour traiter des mycoses)
- du ritonavir (médicaments pour le traitement du VIH)
- des comprimés pour traiter l'impuissance sexuelle ou la dysfonction érectile (inhibiteurs de la PDE5).

ADCIRCA avec de l'alcool

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

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Ne prenez pas ADCIRCA lorsque

vous êtes enceinte, sauf si cela est strictement nécessaire et que vous en avez discuté avec votre médecin.

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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Des sensations vertigineuses ont été rapportées. Vérifiez attentivement la façon dont vous réagissez sous ADCIRCA avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

ADCIRCA contient du lactose

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

ADCIRCA contient du sodium

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

3. Comment prendre ADCIRCA

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

ADCIRCA se présente sous forme de comprimés de 20 mg. Avalez le(s) comprimé(s) en entier avec un verre d'eau. Le(s) comprimé(s) peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Hypertension artérielle pulmonaire chez l'adulte

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

Hypertension artérielle pulmonaire chez l'enfant (âgé de 2 ans et plus) pesant au moins 40 kg

La dose recommandée est de deux comprimés de 20 mg une fois par jour. Les deux comprimés doivent être pris au même moment, l'un après l'autre. Si vous avez des problèmes de foie ou de reins légers à modérés, votre médecin peut vous conseiller de prendre seulement un comprimé de 20 mg une fois par jour.

Hypertension artérielle pulmonaire chez l'enfant (âgé de 2 ans et plus) pesant moins de 40 kg

La dose recommandée est d'un comprimé de 20 mg une fois par jour. Si vous avez des problèmes de foie ou de reins légers à modérés, votre médecin peut vous conseiller de prendre une dose de 10 mg une fois par jour.

D'autres formes de ce médicament pourraient être plus adaptées pour les enfants ; demandez à votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous avez pris plus d'ADCIRCA que vous n'auriez dû

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

Si vous oubliez de prendre ADCIRCA

Prenez la dose dès que vous vous en souvenez si cela arrive dans les 8 heures après le moment où vous auriez dû prendre votre dose. Ne prenez PAS de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez de prendre ADCIRCA

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

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

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

- réactions allergiques y compris éruptions cutanées (fréquent).
- douleur dans la poitrine – n'utilisez pas de dérivés nitrés, mais consultez immédiatement votre médecin (fréquent).
- priapisme, une érection prolongée et parfois douloureuse après la prise d'ADCIRCA (peu fréquent). Si vous avez une telle érection qui persiste de manière continue pendant plus de 4 heures, contactez immédiatement un médecin.
- perte soudaine de la vision (rare), vision centrale déformée, altérée, floue ou diminution soudaine de la vision (fréquence indéterminée).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés de façon très fréquente chez les patients prenant ADCIRCA (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) : maux de tête, bouffées vasomotrices, congestion nasale et congestion des sinus (nez bouché), nausées, indigestions (y compris douleur abdominale ou gêne abdominale), douleur musculaire, douleur dans le dos et dans les extrémités (notamment gêne dans les membres).

D'autres effets indésirables ont été rapportés :

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- vision trouble, pression sanguine basse, saignement de nez, vomissements, saignements de l'utérus plus importants ou anormaux, œdème du visage, reflux gastro-œsophagien acide, migraine, battements de cœur irréguliers et évanouissements.

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- convulsions, pertes transitoires de la mémoire, urticaire, augmentation de la transpiration, saignements du pénis, présence de sang dans le sperme et/ou dans les urines, pression sanguine élevée, battements de cœur rapides, mort subite d'origine cardiaque et bourdonnement des oreilles.

Les inhibiteurs de la PDE5 sont également utilisés pour le traitement de la dysfonction érectile chez les hommes. Certains effets indésirables ont été rarement rapportés :

- Une perte ou une diminution de la vision, partielle, temporaire ou permanente, d'un ou des deux yeux, et des réactions allergiques graves qui peuvent causer un gonflement du visage ou de la gorge. Une baisse ou perte soudaine de l'audition a été également rapportée.

Certains effets indésirables ont été rapportés chez les hommes prenant du tadalafil dans le traitement de la dysfonction érectile. Ces événements n'avaient pas été observés lors des essais cliniques dans l'hypertension artérielle pulmonaire et la fréquence est donc inconnue :

- œdème des paupières, douleurs oculaires, yeux rouges, crise cardiaque et accident vasculaire cérébral.

Quelques effets indésirables rares supplémentaires ont été rapportés chez les hommes prenant du tadalafil et qui n'avaient pas été observés lors des essais cliniques. Ces effets indésirables sont les suivants :

- une vision centrale déformée, altérée, floue ou une diminution soudaine de la vision (fréquence indéterminée).

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

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver ADCIRCA

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

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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ADCIRCA

La substance active est le tadalafil. Chaque comprimé 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, voir rubrique 2 « ADCIRCA contient du lactose » et « ADCIRCA contient du sodium ».

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

Comment se présente ADCIRCA et contenu de l'emballage extérieur

ADCIRCA 20 mg se présente sous forme de comprimés pelliculés oranges (comprimés). Ils sont en forme d'amande et portent l'inscription « 4467 » sur une des faces.

ADCIRCA 20 mg est disponible sous forme de plaquettes thermoformées contenant 28 ou 56 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché : Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas

Fabricant : Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espagne

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

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел+ 359 2 491 41 40

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 Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

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
Tél: +33 (0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
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 22 440 33 00

Portugal

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

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

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

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 7378800

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: +371 67364000

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Notice: Information de l'utilisateur

ADCIRCA 2 mg/mL, suspension buvable tadalafil

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

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

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce qu'ADCIRCA et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ADCIRCA
3. Comment prendre ADCIRCA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver ADCIRCA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'ADCIRCA et dans quels cas est-il utilisé

ADCIRCA contient une substance active, le tadalafil.

ADCIRCA est un traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les adultes et chez les enfants âgés de 2 ans et plus. La suspension buvable est destinée aux patients pédiatriques qui ne sont pas en mesure d'avaler des comprimés et qui nécessitent une dose de 20 mg.

Il appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE5) qui permet de relaxer les vaisseaux sanguins pulmonaires afin d'améliorer le flux sanguin dans vos poumons. Il en résulte une amélioration de votre capacité à pratiquer une activité physique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ADCIRCA

Ne prenez jamais ADCIRCA :

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre ADCIRCA.

Avant de prendre ADCIRCA, parlez-en à votre médecin si vous avez :

- des problèmes cardiaques autres que votre hypertension pulmonaire
- des problèmes de pression sanguine
- une maladie héréditaire de l'œil
- une anomalie des globules rouges (la drépanocytose)
- un cancer de la moelle osseuse (myélome multiple)
- un cancer des cellules sanguines (leucémie)
- une déformation du pénis, ou des érections involontaires ou persistantes qui durent plus de 4 heures (priapisme)
- une grave maladie du foie
- une grave maladie des reins.

En cas de diminution ou de perte soudaine de la vision ou si votre vision est déformée ou altérée pendant que vous prenez ADCIRCA, vous devez arrêter votre traitement par ADCIRCA et contacter immédiatement votre médecin.

Une diminution ou une perte soudaine de l'audition ont été observées chez des patients prenant du tadalafil. Même s'il n'a pas été déterminé si l'évènement est directement lié au tadalafil, si vous ressentez une diminution ou une perte soudaine de l'audition, vous devez contacter immédiatement votre médecin.

Enfants et adolescents

ADCIRCA n'est pas recommandé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les enfants de moins de 2 ans car l'utilisation de ce médicament n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et ADCIRCA

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

NE prenez PAS cette suspension buvable si vous prenez déjà un traitement à base de dérivés nitrés.

Certains médicaments peuvent être affectés par ADCIRCA ou peuvent affecter la manière dont ADCIRCA agira. Parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez déjà :

- du bosentan (un autre traitement pour l'hypertension artérielle pulmonaire)
- des dérivés nitrés (médicaments pour l'angine de poitrine)
- des alpha-bloquants, médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou les problèmes de prostate.
- du riociguat.
- de la rifampicine (médicaments pour traiter des infections bactériennes)
- des comprimés à base de kétoconazole (médicaments pour traiter des mycoses)
- du ritonavir (médicaments pour le traitement du VIH)
- des comprimés pour traiter l'impuissance sexuelle ou la dysfonction érectile (inhibiteurs de la PDE5).

ADCIRCA avec de l'alcool

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

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Ne prenez pas ADCIRCA lorsque

vous êtes enceinte, sauf si cela est strictement nécessaire et que vous en avez discuté avec votre médecin.

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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Des sensations vertigineuses ont été rapportées. Vérifiez attentivement la façon dont vous réagissez sous ADCIRCA avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

ADCIRCA contient du benzoate de sodium (E211)

Ce médicament contient 2,1 mg de benzoate de sodium dans chaque mL.

ADCIRCA contient du sorbitol (E420)

Ce médicament contient 110,25 mg de sorbitol dans chaque mL. Le sorbitol est une source de fructose. Si votre médecin vous a informé(e) que vous (ou votre enfant) présentiez une intolérance à certains sucres ou si vous avez été diagnostiqué(e) avec une intolérance héréditaire au fructose (IHF), un trouble génétique rare caractérisé par l'incapacité à décomposer le fructose, parlez-en à votre médecin avant que vous (ou votre enfant) ne preniez ou ne receviez ce médicament.

ADCIRCA contient du propylène glycol (E1520)

Ce médicament contient 3,1 mg de propylène glycol dans chaque mL.

ADCIRCA contient du sodium

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

3. Comment prendre ADCIRCA

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

La suspension buvable d'ADCIRCA est fournie dans un flacon. Le conditionnement contient également un dispositif de dosage qui consiste en une seringue pour administration orale de 10 mL avec des graduations de 1 mL et un adaptateur pour flacon à presser. Lisez le manuel d'instructions d'utilisation, qui est inclus dans la boîte, pour savoir comment utiliser l'adaptateur et la seringue.

La posologie recommandée d'ADCIRCA en suspension buvable pour les enfants âgés de 2 ans et plus et pesant moins de 40 kg est d'une dose quotidienne de 10 mL.

Si vous avez des problèmes de foie ou de reins légers à modérés, votre médecin peut vous prescrire une dose plus faible.

La suspension buvable doit être prise à jeun, au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas.

Si vous avez pris plus de ADCIRCA que vous n'auriez dû

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

Si vous oubliez de prendre ADCIRCA

Prenez la dose dès que vous vous en souvenez si cela arrive dans les 8 heures après le moment où vous auriez dû prendre votre dose. Ne prenez PAS de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez de prendre ADCIRCA

N'arrêtez pas de prendre ce médicament, sauf si votre médecin vous le demande.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

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

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

- réactions allergiques y compris éruptions cutanées (fréquent).
- douleur dans la poitrine – n'utilisez pas de dérivés nitrés, mais consultez immédiatement votre médecin (fréquent).
- priapisme, une érection prolongée et parfois douloureuse après la prise d'ADCIRCA (peu fréquent). Si vous avez une telle érection qui persiste de manière continue pendant plus de 4 heures, contactez immédiatement un médecin.
- perte soudaine de la vision (rare), vision centrale déformée, altérée, floue ou diminution soudaine de la vision (fréquence indéterminée).

Les effets indésirables suivants ont été rapportés de façon très fréquente chez les patients prenant ADCIRCA (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) : maux de tête, bouffées vasomotrices, congestion nasale et congestion des sinus (nez bouché), nausées, indigestions (y compris douleur abdominale ou gêne abdominale), douleur musculaire, douleur dans le dos et dans les extrémités (notamment gêne dans les membres).

D'autres effets indésirables ont été rapportés :

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- vision trouble, pression sanguine basse, saignement de nez, vomissements, saignements de l'utérus plus importants ou anormaux, œdème du visage, reflux gastro-œsophagien acide, migraine, battements de cœur irréguliers et évanouissements.

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- convulsions, pertes transitoires de la mémoire, urticaire, augmentation de la transpiration, saignements du pénis, présence de sang dans le sperme et/ou dans les urines, pression sanguine élevée, battements de cœur rapides, mort subite d'origine cardiaque et bourdonnement des oreilles.

Les inhibiteurs de la PDE5 sont également utilisés pour le traitement de la dysfonction érectile chez les hommes. Certains effets indésirables ont été rarement rapportés :

- Une perte ou une diminution de la vision, partielle, temporaire ou permanente, d'un ou des deux yeux, et des réactions allergiques graves qui peuvent causer un gonflement du visage ou de la gorge. Une baisse ou perte soudaine de l'audition a été également rapportée.

Certains effets indésirables ont été rapportés chez les hommes prenant du tadalafil dans le traitement de la dysfonction érectile. Ces événements n'avaient pas été observés lors des essais cliniques dans l'hypertension artérielle pulmonaire et la fréquence est donc inconnue :

- œdème des paupières, douleurs oculaires, yeux rouges, crise cardiaque et accident vasculaire cérébral.

Quelques effets indésirables rares supplémentaires ont été rapportés chez les hommes prenant du tadalafil et qui n'avaient pas été observés lors des essais cliniques. Ces effets indésirables sont les suivants :

- une vision centrale déformée, altérée, floue ou une diminution soudaine de la vision (fréquence indéterminée).

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

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver ADCIRCA

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage ou le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

N'utilisez pas ce médicament si le flacon est ouvert depuis plus de 110 jours. Ce médicament ne nécessite pas de conditions de conservation particulières.

A conserver dans l'emballage d'origine. Conserver le flacon debout.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient ADCIRCA

La substance active est le tadalafil. Chaque mL contient 2 mg de tadalafil.

Les autres composants sont : gomme xanthane, cellulose microcristalline, carmellose sodique, acide citrique, citrate de sodium, benzoate de sodium (E211), silice (colloïdale anhydre), sorbitol liquide (cristallisable) (E420), polysorbate 80, sucralose, émulsion de siméthicone (siméthicone, méthylcellulose, acide sorbique, eau purifiée), arôme artificiel de cerise (contient du propylène glycol (E1520) et de l'eau. Voir la rubrique 2 « ADCIRCA contient » pour plus d'informations sur le sorbitol, le benzoate de sodium, le propylène glycol et le sodium.

Comment se présente ADCIRCA et contenu de l'emballage extérieur

ADCIRCA 2 mg/mL est une suspension buvable blanche à pratiquement blanche.

ADCIRCA est conditionné dans un flacon contenant 220 mL de suspension buvable avec un opercule pelable et une sécurité enfant, à l'intérieur d'un carton. Chaque boîte contient un flacon, une seringue graduée de 10 mL avec des graduations de 1 mL et un adaptateur à pression pour flacon.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché : Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas

Fabricant : Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espagne

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

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел+ 359 2 491 41 40

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 Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

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
Tél: +33 (0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
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 22 440 33 00

Portugal

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

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

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

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 7378800

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

INSTRUCTIONS D'UTILISATION
ADCIRCA 2 mg/mL, suspension buvable
tadalafil

Avant d'utiliser ADCIRCA suspension buvable, veuillez lire et suivre scrupuleusement toutes les instructions.

Ces « instructions d'utilisation » contiennent des informations sur l'utilisation d'ADCIRCA suspension buvable.



INFORMATIONS IMPORTANTES À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER ADCIRCA SUSPENSION BUVABLE



L'adaptateur présente un **RISQUE D'ETOUFFEMENT** – petits éléments. **Ne pas attacher la seringue pour administration orale à l'adaptateur avant que l'adaptateur soit entièrement inséré dans le flacon. Il doit être complètement inséré dans le flacon pour une utilisation sécuritaire. A utiliser uniquement sous la surveillance d'un adulte.**

Ne laissez **pas** votre enfant prendre le médicament sans votre aide.

N'utilisez **pas** le médicament si le flacon, l'opercule, l'adaptateur ou la seringue pour administration orale sont endommagés.

N'utilisez **pas** le médicament si le flacon est ouvert depuis plus de **110 jours**. Consultez la rubrique **Élimination** pour savoir ce que vous devez faire du médicament que vous n'avez pas utilisé.

Notez ici la date de première ouverture du flacon : _____

Ne lavez **pas** la seringue pour administration orale avec du savon ou du détergent. Consultez les étapes 4b - 4c pour prendre connaissance des instructions de nettoyage.

Ne placez **pas** la seringue pour administration orale au lave-vaisselle. La seringue pourrait ne pas fonctionner correctement.

Utilisez une nouvelle seringue pour administration orale après **30 jours**.

Il n'est pas recommandé de mélanger le médicament avec de la nourriture ou de l'eau. Cela pourrait modifier son goût ou empêcher l'administration d'une dose complète.

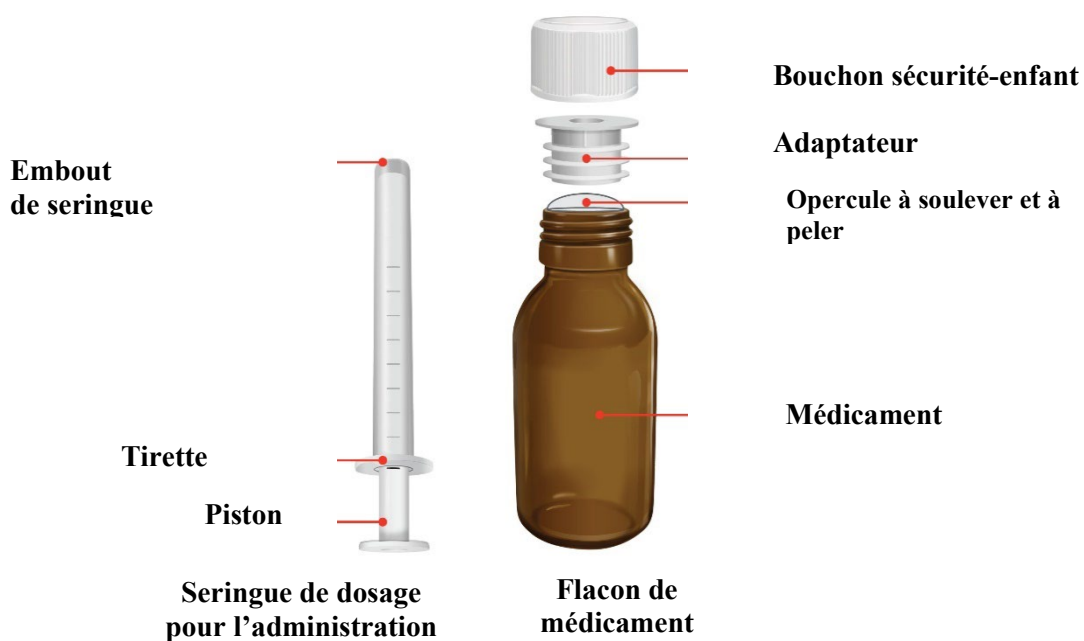
Administrez **ADCIRCA** suspension buvable exclusivement avec la seringue pour administration orale fournie avec le médicament.

Le médicament est blanc. Il peut être difficile de visualiser les bulles d'air dans la seringue pour administration orale lors de la préparation de la dose, ce qui peut entraîner l'administration d'une dose incorrecte.



En cas de surdosage, contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère immédiatement. Il est important de consulter rapidement un médecin pour les adultes et les enfants, même si vous ne remarquez aucun signe ou symptôme.

Éléments du système d'administration d'ADCIRCA suspension buvable



ÉTAPE 1 : PRÉPAREZ LE FLACON

1a



Préparez le flacon de médicament et l'adaptateur.
Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon.

1b



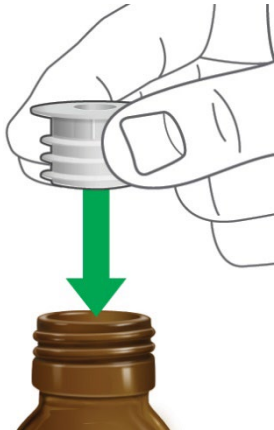
Retirez le bouchon du flacon.
Enfoncez fermement le bouchon tout en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.
Retirez le bouchon du flacon.

1c




Avant la première utilisation uniquement, retirez l'opercule pelable.
Assurez-vous de retirer complètement l'opercule.

1d



Avant la première utilisation uniquement, enfoncez complètement l'adaptateur dans le goulot du flacon.

 **L'adaptateur représente un RISQUE D'ETOUFFEMENT – petits éléments. Il doit être complètement inséré dans le flacon pour une utilisation sécuritaire.**

N'insérez **pas** la seringue pour administration orale dans l'adaptateur tant que ce dernier n'est pas entièrement inséré dans le flacon.
Ne faites pas tourner l'adaptateur.

1e



Revissez soigneusement le bouchon sur le flacon.
Le bouchon sera placé sur l'adaptateur.

ÉTAPE 2 : PRÉPAREZ LA DOSE

2a



Préparez le flacon de médicament avec l'adaptateur inséré et la seringue pour administration orale.

Vérifiez que le bouchon est bien en place.

Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon.

2b



Agitez le flacon.

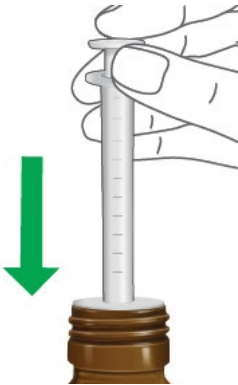
Agitez soigneusement le flacon pendant au moins 10 secondes **avant chaque utilisation** pour bien mélanger la suspension.

Agitez à nouveau si le flacon est laissé au repos pendant plus de 15 minutes.

2c

Retirez le bouchon du flacon.

2d



Insérez fermement la seringue pour administration orale dans l'ouverture de l'adaptateur.

Vérifiez que l'extrémité de la seringue est complètement insérée dans l'adaptateur et que le piston est enfoncé jusqu'à l'extrémité de la seringue.

2e

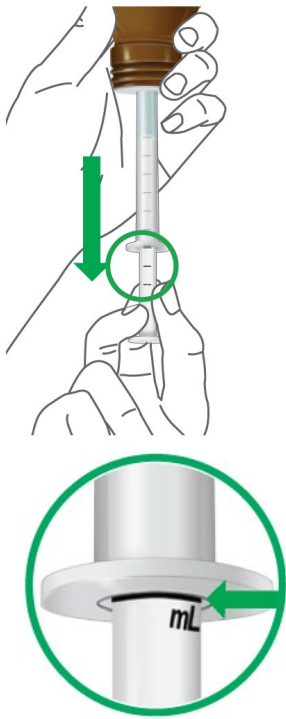


Retournez le flacon et la seringue pour administration orale tout en maintenant la seringue en place.

Assurez-vous que le flacon est bien retourné.

Assurez-vous que la seringue pour administration orale reste entièrement insérée dans l'adaptateur.

2f



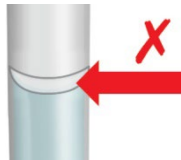
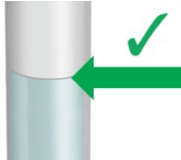
Aspirez la dose.

Tirez lentement le piston vers le bas jusqu'à ce que la graduation en mL correspondant à la dose prescrite à votre enfant soit visible en dessous de la base de la seringue.

Les graduations sont situées sur le piston de la seringue pour administration orale.

Assurez-vous que le bord supérieur de la graduation est bien aligné avec le dessous de la base de la seringue.

2g



Retournez le flacon et vérifiez soigneusement qu'il n'y a pas de bulles d'air dans la seringue pour administration orale.

⚠ En cas de présence d'une bulle d'air, la dose administrée pourrait être incorrecte.

Le médicament et la seringue pour administration orale sont de la même couleur (blancs). Il peut être difficile de repérer les bulles d'air.

S'il y a une bulle d'air, videz la seringue dans le flacon et répétez les étapes 2e à 2g.

2h



Retirez la seringue pour administration orale du flacon.

Ne touchez pas le piston.

ÉTAPE 3 : ADMINISTREZ LA DOSE



Placez la seringue pour administration orale dans un coin de la bouche de votre enfant. Demandez à votre enfant de ne pas mordre la seringue.

Ne projetez pas le médicament dans sa gorge.

Enfoncez lentement et doucement le piston à l'extrémité de la seringue pour que la totalité du médicament se trouve dans la bouche de votre enfant.

Assurez-vous que l'enfant avale la totalité du médicament.

ÉTAPE 4 : NETTOYAGE

4a



Revissez soigneusement le bouchon sur le flacon.

Ne retirez pas l'adaptateur. Le bouchon sera placé sur celui-ci.

4b



Remplissez la seringue pour administration orale d'eau propre.

⚠ Ne lavez pas la seringue pour administration orale avec du savon ou du détergent.

⚠ Ne retirez pas le piston de la seringue pour administration orale.

Remplissez une tasse d'eau propre, plongez la seringue pour administration orale dans l'eau et tirez sur le piston pour **remplir la seringue d'eau.**

4c



Enfoncez le piston et éjectez l'eau dans la tasse ou l'évier.

Assurez-vous de bien éliminer l'eau de la seringue pour administration orale.

Éliminez l'excès d'eau de la seringue en la secouant et séchez-la avec une serviette en papier.

Conservez la seringue pour administration orale et le flacon dans la boîte d'origine.

Lavez-vous les mains avec de l'eau et du savon.

ÉLIMINATION DU MÉDICAMENT

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

ÉLIMINATION DE LA SERINGUE

Demandez à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère comment se débarrasser de votre seringue.

COMMENT CONSERVER VOTRE MÉDICAMENT

Ce médicament ne nécessite pas de conditions de conservation particulières.

Conservez le flacon debout.

Tenez le flacon et la seringue pour administration orale hors de la vue et de la portée des enfants.

QUESTIONS FRÉQUEMMENT POSÉES

Q. Que dois-je faire si je vois des bulles d'air dans la seringue pour administration orale ?

R. Ne donnez pas le médicament à l'enfant. En cas de présence d'une bulle d'air, la dose administrée pourrait être incorrecte. Videz la seringue dans le flacon et répétez les étapes 2e à 2g.

- Q. Que faire s'il y a trop de médicament dans la seringue pour administration orale ?**
R. Laissez l'extrémité de la seringue dans le flacon. Tenez le flacon debout avec le goulot vers le haut. Enfoncez le piston jusqu'à ce que la bonne dose soit présente dans la seringue pour administration orale.
- Q. Que faire s'il n'y a pas assez de médicament dans la seringue pour administration orale ?**
R. Laissez l'extrémité de la seringue dans le flacon. Tenez le flacon debout avec le goulot vers le bas. Tirez sur le piston jusqu'à ce que la bonne dose soit présente dans la seringue pour administration orale.
- Q. Que faire si du médicament entre en contact avec mon œil ou l'œil de mon enfant ?**
R. Rincez l'œil immédiatement à l'eau et contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Dès que possible, lavez-vous les mains et lavez les surfaces qui ont pu entrer en contact avec le médicament.
- Q. Comment voyager avec ce médicament ?**
R. Veillez à avoir suffisamment de médicament pour tout le voyage. Emportez la seringue pour administration orale et le flacon dans la boîte d'origine. Conservez le médicament en lieu sûr, debout.
- Q. Puis-je mélanger ce médicament avec de la nourriture ou de l'eau avant de le donner à mon enfant ?**
R. Il n'est pas recommandé de mélanger ce médicament avec de la nourriture ou de l'eau. Cela pourrait affecter le goût du médicament ou empêcher l'administration d'une dose complète. Vous pouvez donner un verre d'eau à boire à votre enfant après qu'il ou elle a pris la dose complète du médicament.
- Q. Que faire si mon enfant recrache le médicament ?**
R. Ne lui donnez pas une dose supplémentaire. Contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Q. Que faire si mon enfant n'avale pas la totalité du médicament ?**
R. Contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Q. Que faire si mon enfant avale trop de médicament ?**
R. Contactez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

POUR TOUTE QUESTION OU INFORMATION SUPPLEMENTAIRE CONCERNANT ADCIRCA SUSPENSION BUVABLE

Pour toute question ou information supplémentaire concernant ADCIRCA

- Contactez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère
- Contactez **Lilly**

Veillez lire la totalité de la notice d'ADCIRCA fournie dans la boîte pour en savoir plus sur votre médicament.

Pour toute question ou information supplémentaire concernant ADCIRCA suspension buvable

Pour toute question sur la seringue pour administration de la suspension buvable ou en cas de difficultés, contactez le laboratoire **Lilly** ou votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère pour obtenir de l'aide. Veuillez signaler à Lilly toutes les RÉCLAMATIONS CONCERNANT LE DISPOSITIF MÉDICAL et tous les EFFETS INDÉSIRABLES, y compris les SUSPICIONS D'INCIDENTS GRAVES.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le tadalafil, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes:

Au vu des données disponibles sur la chorioretinopathie séreuse centrale, issues de la littérature et des rapports spontanés, incluant certains cas ayant une chronologie fortement évocatrice, une évolution favorable à l'arrêt du traitement et/ou une réapparition de l'effet à la reprise du traitement et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère qu'il y a au moins une possibilité raisonnable qu'un lien de causalité entre le tadalafil et la chorioretinopathie séreuse centrale existe. Le PRAC a conclu que l'information produit des médicaments contenant du tadalafil devait être modifiée en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au tadalafil, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du tadalafil demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.