

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CIALIS 2,5 mg comprimés pelliculés.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient 2,5 mg de tadalafil.

Excipients: Chaque comprimé pelliculé contient 92 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

Les comprimés sont orange clair-jaune en forme d'amande, avec l'inscription "C 2 ½" sur l'une des faces.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement de la dysfonction érectile.

Une stimulation sexuelle est requise pour que tadalafil soit efficace.

CIALIS n'est pas indiqué chez la femme.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Voie orale. CIALIS est disponible en comprimés pelliculés de 2,5 , 5, 10 et 20 mg.

#### *Utilisation chez l'homme adulte*

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

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

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

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

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

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

Le choix de la posologie quotidienne doit être réévalué périodiquement.

#### *Utilisation chez les hommes âgés*

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

#### *Utilisation chez les hommes atteints d'insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, la dose maximale recommandée est 10 mg. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'administration quotidienne du tadalafil n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Utilisation chez les hommes atteints d'insuffisance hépatique*

La dose recommandée de CIALIS est de 10 mg à prendre avant toute activité sexuelle prévue, pendant ou en dehors des repas.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh, classe C), les données cliniques de tolérance sont limitées; de ce fait, en cas de prescription de CIALIS, une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfice risque devra être effectuée par le médecin prescripteur.

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, aucune donnée n'est disponible sur l'administration de doses supérieures à 10 mg de tadalafil. L'administration quotidienne n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; par conséquent, le médecin devra procéder à une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque après la prescription (voir rubrique 5.2).

#### *Utilisation chez les hommes atteints de diabète*

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

#### *Utilisation chez l'enfant et l'adolescent*

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

### **4.3 Contre-indications**

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

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

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

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

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

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

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

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

Avant d'instaurer tout traitement de la dysfonction érectile, les médecins doivent prendre en compte l'état cardiovasculaire de leurs patients, l'activité sexuelle s'accompagnant d'un certain risque cardiaque. Le tadalafil est doté de propriétés vasodilatatrices, à l'origine de baisses légères et transitoires de la pression artérielle (voir rubrique 5.1) et, à ce titre, il potentialise l'effet hypotenseur des dérivés nitrés (voir rubrique 4.3).

Chez les patients recevant des médicaments antihypertenseurs, l'administration concomitante de tadalafil peut entraîner une baisse de la pression artérielle. Le médecin devra envisager une adaptation éventuelle de la posologie du traitement antihypertenseur, lors de l'initiation du traitement quotidien par tadalafil.

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

Des anomalies visuelles et des cas de NOIAN (neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique) ont été rapportés à la suite de la prise de CIALIS et d'autres inhibiteurs de la PDE5. Le patient doit être averti qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, il doit arrêter la prise de CIALIS et consulter immédiatement un médecin (voir rubrique 4.3).

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

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

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

Les médicaments pour le traitement de la dysfonction érectile, y compris CIALIS, doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une malformation anatomique du pénis (comme une angulation, une sclérose des corps caverneux ou la maladie de La Peyronie) ou chez les patients présentant des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme (comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie).

L'évaluation de la dysfonction érectile doit comporter la recherche d'éventuelles causes sous-jacentes et l'identification d'un traitement adéquat après un examen médical approprié. L'efficacité de CIALIS

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

Chez certains patients recevant des  $\alpha_1$  bloquants comme la doxazosine, l'administration concomitante de CIALIS peut conduire à une hypotension symptomatique (voir rubrique 4.5). L'administration simultanée de tadalafil et de doxazosine n'est donc pas recommandée.

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

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

CIALIS contient du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose, une déficience en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Les études d'interaction ont été conduites avec la dose de 10 et/ou 20 mg de tadalafil, comme indiqué ci-après. En ce qui concerne les études d'interaction où seule la dose de 10 mg a été utilisée, celles-ci ne permettent pas d'exclure la possibilité d'interactions cliniquement pertinentes à des doses plus fortes.

##### *Effets d'autres substances sur le tadalafil*

Le tadalafil est principalement métabolisé par le CYP3A4. En présence d'un inhibiteur sélectif du CYP3A4, le kétoconazole (200 mg par jour), l'exposition (AUC) au tadalafil (10 mg) est multipliée par 2 et le  $C_{max}$  majoré de 15% par rapport aux valeurs de l'AUC et du  $C_{max}$  observées sous tadalafil seul. A la dose de 400 mg par jour, le kétoconazole multiplie par 4 l'exposition (AUC) au tadalafil (20 mg) et augmente le  $C_{max}$  de 22%. Le ritonavir, antiprotéase inhibiteur du CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 et du CYP2D6 (200 mg deux fois par jour), multiplie par 2 l'exposition (AUC) au tadalafil (20 mg), sans modification du  $C_{max}$ . Bien que les interactions spécifiques n'aient pas été étudiées, d'autres antiprotéases, comme le saquinavir, et d'autres inhibiteurs du CYP3A4, comme l'érythromycine, la clarithromycine, l'itraconazole et le jus de pamplemousse, doivent être co-administrés avec prudence car ils sont susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de tadalafil (voir rubrique 4.4). L'incidence des effets indésirables mentionnés à la rubrique 4.8 pourrait par conséquent être augmentée.

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

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

##### *Effets du tadalafil sur d'autres médicaments*

Les études cliniques ont montré que le tadalafil (5, 10 et 20 mg) majorait les effets hypotenseurs des dérivés nitrés. L'administration de CIALIS à des patients qui reçoivent des dérivés nitrés sous n'importe quelle forme est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Les résultats d'une étude clinique réalisée chez 150 patients ayant reçu des doses quotidiennes de 20 mg de tadalafil pendant 7 jours, et

0,4 mg de trinitrine sublinguale à des moments variés ont montré que cette interaction a duré plus de 24 heures et n'était plus détectable 48 heures après la dernière prise de tadalafil. Ainsi, chez un patient prenant du CIALIS (2,5 mg - 20 mg), et chez qui l'administration d'un dérivé nitré est jugée nécessaire pour le pronostic vital, un délai minimum de 48 heures après la dernière prise de CIALIS doit être respecté, avant d'administrer un dérivé nitré. Dans ce cas, les dérivés nitrés ne doivent être administrés que sous un contrôle médical strict comprenant une surveillance hémodynamique appropriée.

La possibilité que le tadalafil puisse augmenter les effets hypotenseurs des agents antihypertenseurs a été évaluée dans des études de pharmacologie clinique. Les classes majeures d'antihypertenseurs ont été étudiées, incluant les inhibiteurs calciques (amlodipine), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (énalapril), les bêtabloquants (métoprolol), les diurétiques thiazidiques (bendrofluméthiazide) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (de type et posologie variés, seuls ou en association avec des diurétiques thiazidiques, des inhibiteurs calciques, des bêtabloquants et/ou des alpha-bloquants). Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé après la prise de tadalafil (10 mg à l'exception des études réalisées avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et l'amlodipine, dans lesquelles une dose de 20 mg a été utilisée) en association avec un traitement de l'une ou l'autre de ces classes. Dans une autre étude de pharmacologie clinique, le tadalafil (20 mg) a été étudié en association avec jusqu'à 4 classes d'antihypertenseurs. Chez les sujets prenant plusieurs antihypertenseurs, les modifications de la pression artérielle en ambulatoire semblent être corrélées au degré de contrôle de la pression artérielle. A cet égard, chez les patients de cette étude ayant une pression artérielle correctement contrôlée, la diminution était minime et similaire à celle observée chez le volontaire sain. Chez les patients dont la pression artérielle n'était pas contrôlée, la diminution était plus importante bien qu'elle n'ait pas été associée à une symptomatologie hypotensive chez la majorité d'entre eux. Chez les patients traités simultanément par des antihypertenseurs, le tadalafil 20 mg peut induire une baisse de la pression artérielle (à l'exception des alpha-bloquants, voir ci-dessous), généralement mineure et vraisemblablement sans conséquence clinique. L'analyse des données des essais cliniques de phase III n'a pas montré de différence concernant les événements indésirables survenus chez les patients prenant du tadalafil avec ou sans traitement antihypertenseur. Cependant, des conseils cliniques appropriés doivent être donnés aux patients concernant la possibilité d'une diminution de la pression artérielle en cas de traitement concomitant par des antihypertenseurs.

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 manifester par des symptômes dont des syncopes pendant une durée d'au moins douze heures. Par conséquent, cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Dans des études d'interaction réalisées chez un nombre limité de volontaires sains, ces effets n'ont pas été rapportés avec l'alfuzosine et la tamsulosine. Cependant, chez des patients traités par des alpha-bloquants, et notamment chez les personnes âgées, l'utilisation du tadalafil se fera avec prudence. Les traitements doivent être débutés à la dose minimale; et l'ajustement posologique devra se faire progressivement.

Les concentrations en alcool (concentration sanguine maximale moyenne de 0,08 %) n'ont pas été affectées par l'administration concomitante de tadalafil (10 ou 20 mg). En particulier, aucune modification des concentrations de tadalafil n'a été observée trois heures après l'administration concomitante d'alcool, l'alcool étant administré de manière à favoriser son absorption (jeûne pendant une nuit et absence d'alimentation jusqu'à 2 heures après la prise d'alcool). Le tadalafil (20 mg) n'augmente pas la baisse moyenne de la pression artérielle due à l'alcool (à la dose de 0,7 g/kg soit approximativement 180 ml d'alcool à 40% [vodka] chez un homme de 80 kg). Chez certains sujets, des sensations de vertiges et une hypotension orthostatique ont été observées.

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

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

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

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

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

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

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

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

CIALIS n'est pas indiqué chez la femme.

Il n'existe pas de données cliniques sur l'exposition de femmes enceintes au tadalafil. 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).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Bien que la fréquence des sensations vertigineuses rapportées dans le bras placebo et le bras tadalafil des études cliniques ait été similaire, les patients doivent connaître la manière dont ils réagissent à CIALIS avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les céphalées et la dyspepsie. 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.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo chez les patients traités par CIALIS à la demande et en prise quotidienne lors de l'enregistrement du médicament. Les effets indésirables observés lors de la surveillance après commercialisation chez les patients prenant du CIALIS à la demande sont également inclus dans ce tableau.

##### *Effets indésirables*

Estimation de fréquence : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (événements

non rapportés lors des essais cliniques et qui ne peuvent être estimés sur la base des rapports spontanés après commercialisation).

<b>Très fréquent</b> (≥1/10)	<b>Fréquent</b> (≥ 1/100 à < 1/10)	<b>Peu fréquent</b> (≥ 1/1000 à < 1/100)	<b>Rare</b> (≥ 1/10 000 à < 1/1000)	<b>Fréquence indéterminée</b>
<i>Système organe : Affections du système immunitaire</i>				
		Réactions d'hypersensibilité		
<i>Système organe : Affections du système nerveux</i>				
Céphalées	Sensations vertigineuses		Accident vasculaire cérébral <sup>1</sup> , Syncope, Accidents ischémiques transitoires <sup>1</sup> , Migraine	Convulsions, Amnésie transitoire
<i>Système organe : Affections oculaires</i>				
		Vision trouble, Sensations décrites comme des douleurs oculaires, Œdème des paupières, Hyperhémie conjonctivale	Anomalie du champ visuel	Neuropathie optique ischémique antérieure non-artéritique (NOIAN), Occlusion vasculaire rétinienne
<i>Système organe : Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>				
				Perte soudaine de l'audition <sup>2</sup>
<i>Système organe : Affections cardiaques<sup>1</sup></i>				
	Palpitations	Tachycardie	Infarctus du myocarde	Angor instable, arythmie ventriculaire
<i>Système organe : Affections vasculaires</i>				
	Bouffées vasomotrices	Hypotension (plus souvent rapportée chez les patients prenant du tadalafil et déjà traités par des antihypertenseurs), Hypertension		
<i>Système organe : Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>				
	Congestion nasale	Epistaxis		
<i>Système organe : Affections gastro-intestinales</i>				
Dyspepsie	Douleur abdominale, Reflux gastro-œsophagien			
<i>Système organe : Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>				
		Rash, Urticaire, Hyperhidrose		Syndrome de Stevens-Johnson, Dermatite

		(transpiration excessive)		exfoliative
<i>Système organe : Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>				
	Douleurs dorsales, Myalgies			
<i>Système organe : Affections des organes de reproduction et du sein</i>				
			Erections prolongées	Priapisme
<i>Système organe : Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>				
		Douleur thoracique <sup>1</sup>	Œdème facial	Mort subite d'origine cardiaque <sup>1</sup>

(1) La plupart des patients chez lesquels ces événements ont été rapportés présentaient des facteurs de risque cardiovasculaires préexistants (voir rubrique 4.4).

(2) Des cas de diminution ou de perte de l'audition subites ont été rapportés chez un petit nombre de patients après commercialisation et au cours d'essais cliniques avec tous les inhibiteurs de la PDE5, dont le tadalafil.

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

#### 4.9 Surdosage

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

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans la dysfonction érectile, code ATC : G04BE.

Le tadalafil est un inhibiteur sélectif et réversible de la phosphodiésterase de type 5 (PDE5), spécifique de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Lorsque la stimulation sexuelle provoque la libération locale de monoxyde d'azote, l'inhibition de la PDE5 par le tadalafil entraîne une augmentation du taux de GMPc dans les corps caverneux. Il en résulte un relâchement des muscles lisses et l'afflux sanguin dans les tissus péniens, permettant ainsi l'obtention d'une érection. Le tadalafil n'a pas d'effet en l'absence de stimulation sexuelle.

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

que sur la PDE6, une enzyme présente dans la rétine qui est responsable de la phototransduction. Le tadalafil est également > 10 000 fois plus puissant sur la PDE5 que sur les enzymes PDE7 à PDE10.

Trois études cliniques ont évalué en ambulatoire chez 1054 patients la période de réponse à CIALIS. Le tadalafil améliore de façon statistiquement significative la fonction érectile et la possibilité d'avoir un rapport sexuel réussi jusqu'à 36 heures après la prise, ainsi que la possibilité pour les patients d'obtenir et de maintenir des érections suffisantes pour des rapports sexuels réussis, dès la 16<sup>e</sup> minute après la prise de la dose par rapport au placebo.

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

Dans une étude destinée à évaluer les effets du tadalafil sur la vision, aucune altération de la distinction entre les couleurs (bleu/vert) n'a été détectée par le test des 100 couleurs de Farnsworth-Munsell. Ce résultat est compatible avec la faible affinité du tadalafil pour la PDE6 par rapport à la PDE5. Au cours de toutes les études cliniques, des modifications de la vision des couleurs ont été rarement rapportées (< 0,1 %).

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

Le tadalafil a été évalué au cours de trois essais cliniques aux doses de 2,5, 5 et 10 mg une fois par jour, chez 853 patients atteints de dysfonction érectile de sévérité légère, modérée ou sévère, d'étiologies variées, d'âges (extrêmes 21-82 ans) et d'origines ethniques différents. La plupart des patients de ces trois études étaient répondeurs à un précédent traitement à la demande par un inhibiteur de la PDE5. Dans les deux études d'efficacité sur la population générale, le pourcentage moyen des tentatives de rapport sexuel réussies était de 57 et 67 % dans le groupe de patients traités par CIALIS 5 mg, de 50 % dans le groupe de patients traités par CIALIS 2,5 mg, par comparaison à 31 % et 37 % sous placebo. Dans l'étude menée chez des patients atteints de dysfonction érectile secondaire à un diabète, le pourcentage moyen des tentatives de rapport sexuel réussies était de 41 et 46% dans le groupe de patients traités respectivement par CIALIS 5 mg et 2,5 mg, par comparaison à 28% sous placebo.

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### *Absorption*

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

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

#### *Distribution*

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

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

#### *Biotransformation*

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

#### *Elimination*

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

#### *Linéarité/non-linéarité*

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

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

#### *Populations particulières*

##### *Sujets âgés*

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

##### *Insuffisance rénale*

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

##### *Insuffisance hépatique*

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

### *Patients diabétiques*

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

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données non-cliniques issues des études conventionnelles de pharmacotoxicologie, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de cancérogénèse, et de toxicité de la reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

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

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Noyau du comprimé :

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

Pelliculage :

Lactose monohydraté,  
hypromellose,  
triacétine,  
dioxyde de titane (E171),  
oxyde de fer jaune (E172),  
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. Ne pas conserver à une température supérieure à 30°C.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

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

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

Pas d'exigences particulières.

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

**Eli Lilly Nederland B.V.**

Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten

Pays Bas

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

EU/1/02/237/006

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

Date de première autorisation : 12 novembre 2002

Date du dernier renouvellement : 12 novembre 2007

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

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CIALIS 5 mg comprimés pelliculés.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient 5 mg de tadalafil.

Excipients: Chaque comprimé pelliculé contient 127 mg de lactose monohydraté.  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

Les comprimés sont jaune clair en forme d'amande, avec l'inscription "C 5" sur l'une des faces.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement de la dysfonction érectile.

Une stimulation sexuelle est requise pour que tadalafil soit efficace.

CIALIS n'est pas indiqué chez la femme.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Voie orale. CIALIS est disponible en comprimés pelliculés de 2,5 , 5, 10 et 20 mg.

#### *Utilisation chez l'homme adulte*

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

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

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

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

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

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

Le choix de la posologie quotidienne doit être réévalué périodiquement.

#### *Utilisation chez les hommes âgés*

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

#### *Utilisation chez les hommes atteints d'insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, la dose maximale recommandée est 10 mg.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'administration quotidienne du tadalafil n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Utilisation chez les hommes atteints d'insuffisance hépatique*

La dose recommandée de CIALIS est de 10 mg à prendre avant toute activité sexuelle prévue, pendant ou en dehors des repas.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh, classe C), les données cliniques de tolérance sont limitées; de ce fait, en cas de prescription de CIALIS, une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfice risque devra être effectuée par le médecin prescripteur.

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, aucune donnée n'est disponible sur l'administration de doses supérieures à 10 mg de tadalafil. L'administration quotidienne n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ; par conséquent, le médecin devra procéder à une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque après la prescription (voir rubrique 5.2).

#### *Utilisation chez les hommes atteints de diabète*

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

#### *Utilisation chez l'enfant et l'adolescent*

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

### **4.3 Contre-indications**

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

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

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

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

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

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

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

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

Avant d'instaurer tout traitement de la dysfonction érectile, les médecins doivent prendre en compte l'état cardiovasculaire de leurs patients, l'activité sexuelle s'accompagnant d'un certain risque cardiaque. Le tadalafil est doté de propriétés vasodilatatrices, à l'origine de baisses légères et transitoires de la pression artérielle (voir rubrique 5.1) et, à ce titre, il potentialise l'effet hypotenseur des dérivés nitrés (voir rubrique 4.3).

Chez les patients recevant des médicaments antihypertenseurs, l'administration concomitante de tadalafil peut entraîner une baisse de la pression artérielle. Le médecin devra envisager une adaptation éventuelle de la posologie du traitement antihypertenseur, lors de l'initiation du traitement quotidien par tadalafil.

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

Des anomalies visuelles et des cas de NOIAN (neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique) ont été rapportés à la suite de la prise de CIALIS et d'autres inhibiteurs de la PDE5. Le patient doit être averti qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, il doit arrêter la prise de CIALIS et consulter immédiatement un médecin (voir rubrique 4.3).

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

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

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

Les médicaments pour le traitement de la dysfonction érectile, y compris CIALIS, doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une malformation anatomique du pénis (comme une angulation, une sclérose des corps caverneux ou la maladie de La Peyronie) ou chez les patients présentant des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme (comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie).

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

Chez certains patients recevant des  $\alpha_1$  bloquants comme la doxazosine, l'administration concomitante de CIALIS peut conduire à une hypotension symptomatique (voir rubrique 4.5). L'administration simultanée de tadalafil et de doxazosine n'est donc pas recommandée.

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

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

CIALIS contient du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose, une déficience en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Les études d'interaction ont été conduites avec la dose de 10 et/ou 20 mg de tadalafil, comme indiqué ci-après. En ce qui concerne les études d'interaction où seule la dose de 10 mg a été utilisée, celles-ci ne permettent pas d'exclure la possibilité d'interactions cliniquement pertinentes à des doses plus fortes.

##### *Effets d'autres substances sur le tadalafil*

Le tadalafil est principalement métabolisé par le CYP3A4. En présence d'un inhibiteur sélectif du CYP3A4, le kétoconazole (200 mg par jour), l'exposition (AUC) au tadalafil (10 mg) est multipliée par 2 et le  $C_{max}$  majoré de 15% par rapport aux valeurs de l'AUC et du  $C_{max}$  observées sous tadalafil seul. A la dose de 400 mg par jour, le kétoconazole multiplie par 4 l'exposition (AUC) au tadalafil (20 mg) et augmente le  $C_{max}$  de 22%. Le ritonavir, antiprotéase inhibiteur du CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 et du CYP2D6 (200 mg deux fois par jour), multiplie par 2 l'exposition (AUC) au tadalafil (20 mg), sans modification du  $C_{max}$ . Bien que les interactions spécifiques n'aient pas été étudiées, d'autres antiprotéases, comme le saquinavir, et d'autres inhibiteurs du CYP3A4, comme l'érythromycine, la clarithromycine, l'itraconazole et le jus de pamplemousse, doivent être co-administrés avec prudence car ils sont susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de tadalafil (voir rubrique 4.4). L'incidence des effets indésirables mentionnés à la rubrique 4.8 pourrait par conséquent être augmentée.

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

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

##### *Effets du tadalafil sur d'autres médicaments*

Les études cliniques ont montré que le tadalafil (5, 10 et 20 mg) majorait les effets hypotenseurs des dérivés nitrés. L'administration de CIALIS à des patients qui reçoivent des dérivés nitrés sous n'importe quelle forme est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Les résultats d'une étude clinique réalisée chez 150 patients ayant reçu des doses quotidiennes de 20 mg de tadalafil pendant 7 jours, et 0,4 mg de trinitrine sublinguale à des moments variés ont montré que cette interaction a duré plus de 24 heures et n'était plus détectable 48 heures après la dernière prise de tadalafil. Ainsi, chez un patient prenant du CIALIS (2,5 mg - 20 mg), et chez qui l'administration d'un dérivé nitré est jugée

nécessaire pour le pronostic vital, un délai minimum de 48 heures après la dernière prise de CIALIS doit être respecté, avant d'administrer un dérivé nitré. Dans ce cas, les dérivés nitrés ne doivent être administrés que sous un contrôle médical strict comprenant une surveillance hémodynamique appropriée.

La possibilité que le tadalafil puisse augmenter les effets hypotenseurs des agents antihypertenseurs a été évaluée dans des études de pharmacologie clinique. Les classes majeures d'antihypertenseurs ont été étudiées, incluant les inhibiteurs calciques (amlodipine), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (énalapril), les bêtabloquants (métoprolol), les diurétiques thiazidiques (bendrofluméthiazide) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (de type et posologie variés, seuls ou en association avec des diurétiques thiazidiques, des inhibiteurs calciques, des bêtabloquants et/ou des alpha-bloquants). Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé après la prise de tadalafil (10 mg à l'exception des études réalisées avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et l'amlodipine, dans lesquelles une dose de 20 mg a été utilisée) en association avec un traitement de l'une ou l'autre de ces classes. Dans une autre étude de pharmacologie clinique, le tadalafil (20 mg) a été étudié en association avec jusqu'à 4 classes d'antihypertenseurs. Chez les sujets prenant plusieurs antihypertenseurs, les modifications de la pression artérielle en ambulatoire semblent être corrélées au degré de contrôle de la pression artérielle. A cet égard, chez les patients de cette étude ayant une pression artérielle correctement contrôlée, la diminution était minime et similaire à celle observée chez le volontaire sain. Chez les patients dont la pression artérielle n'était pas contrôlée, la diminution était plus importante bien qu'elle n'ait pas été associée à une symptomatologie hypotensive chez la majorité d'entre eux. Chez les patients traités simultanément par des antihypertenseurs, le tadalafil 20 mg peut induire une baisse de la pression artérielle (à l'exception des alpha-bloquants, voir ci-dessous), généralement mineure et vraisemblablement sans conséquence clinique. L'analyse des données des essais cliniques de phase III n'a pas montré de différence concernant les événements indésirables survenus chez les patients prenant du tadalafil avec ou sans traitement antihypertenseur. Cependant, des conseils cliniques appropriés doivent être donnés aux patients concernant la possibilité d'une diminution de la pression artérielle en cas de traitement concomitant par des antihypertenseurs.

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 manifester par des symptômes dont des syncopes pendant une durée d'au moins douze heures. Par conséquent, cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Dans des études d'interaction réalisées chez un nombre limité de volontaires sains, ces effets n'ont pas été rapportés avec l'alfuzosine et la tamsulosine. Cependant, chez des patients traités par des alpha-bloquants, et notamment chez les personnes âgées, l'utilisation du tadalafil se fera avec prudence. Les traitements doivent être débutés à la dose minimale; et l'ajustement posologique devra se faire progressivement.

Les concentrations en alcool (concentration sanguine maximale moyenne de 0,08 %) n'ont pas été affectées par l'administration concomitante de tadalafil (10 ou 20 mg). En particulier, aucune modification des concentrations de tadalafil n'a été observée trois heures après l'administration concomitante d'alcool, l'alcool étant administré de manière à favoriser son absorption (jeûne pendant une nuit et absence d'alimentation jusqu'à 2 heures après la prise d'alcool). Le tadalafil (20 mg) n'augmente pas la baisse moyenne de la pression artérielle due à l'alcool (à la dose de 0,7 g/kg soit approximativement 180 ml d'alcool à 40% [vodka] chez un homme de 80 kg). Chez certains sujets, des sensations de vertiges et une hypotension orthostatique ont été observées.

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

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

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

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

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

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

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

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

CIALIS n'est pas indiqué chez la femme.

Il n'existe pas de données cliniques sur l'exposition de femmes enceintes au tadalafil. 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).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Bien que la fréquence des sensations vertigineuses rapportées dans le bras placebo et le bras tadalafil des études cliniques ait été similaire, les patients doivent connaître la manière dont ils réagissent à CIALIS avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les céphalées et la dyspepsie. 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.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo chez les patients traités par CIALIS à la demande et en prise quotidienne lors de l'enregistrement du médicament. Les effets indésirables observés lors de la surveillance après commercialisation chez les patients prenant du CIALIS à la demande sont également inclus dans ce tableau.

##### *Effets indésirables*

Estimation de fréquence : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (événements non rapportés lors des essais cliniques et qui ne peuvent être estimés sur la base des rapports spontanés après commercialisation).

<b>Très fréquent</b> (≥1/10)	<b>Fréquent</b> (≥ 1/100 à < 1/10)	<b>Peu fréquent</b> (≥ 1/1000 à < 1/100)	<b>Rare</b> (≥ 1/10 000 à < 1/1000)	<b>Fréquence indéterminée</b>
<i>Système organe : Affections du système immunitaire</i>				
		Réactions d'hypersensibilité		
<i>Système organe : Affections du système nerveux</i>				
Céphalées	Sensations vertigineuses		Accident vasculaire cérébral <sup>1</sup> , Syncope, Accidents ischémiques transitoires <sup>1</sup> , Migraine	Convulsions, Amnésie transitoire
<i>Système organe : Affections oculaires</i>				
		Vision trouble, Sensations décrites comme des douleurs oculaires, Œdème des paupières, Hyperhémie conjonctivale	Anomalie du champ visuel	Neuropathie optique ischémique antérieure non- artéritique (NOIAN), Occlusion vasculaire rétinienne
<i>Système organe : Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>				
				Perte soudaine de l'audition <sup>2</sup>
<i>Système organe : Affections cardiaques<sup>1</sup></i>				
	Palpitations	Tachycardie	Infarctus du myocarde	Angor instable, arythmie ventriculaire
<i>Système organe : Affections vasculaires</i>				
	Bouffées vasomotrices	Hypotension (plus souvent rapportée chez les patients prenant du tadalafil et déjà traités par des antihypertenseurs), Hypertension		
<i>Système organe : Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>				
	Congestion nasale	Epistaxis		
<i>Système organe : Affections gastro-intestinales</i>				
Dyspepsie	Douleur abdominale, Reflux gastro- œsophagien			
<i>Système organe : Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>				
		Rash, Urticaire, Hyperhidrose (transpiration excessive)		Syndrome de Stevens-Johnson, Dermatite exfoliative

<i>Système organe : Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>				
	Douleurs dorsales, Myalgies			
<i>Système organe : Affections des organes de reproduction et du sein</i>				
			Erections prolongées	Priapisme
<i>Système organe : Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>				
		Douleur thoracique <sup>1</sup>	Œdème facial	Mort subite d'origine cardiaque <sup>1</sup>

(1) La plupart des patients chez lesquels ces événements ont été rapportés présentaient des facteurs de risque cardiovasculaires préexistants (voir rubrique 4.4).

(2) Des cas de diminution ou de perte de l'audition subites ont été rapportés chez un petit nombre de patients après commercialisation et au cours d'essais cliniques avec tous les inhibiteurs de la PDE5, dont le tadalafil.

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

#### 4.9 Surdosage

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

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans la dysfonction érectile, code ATC : G04BE.

Le tadalafil est un inhibiteur sélectif et réversible de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5), spécifique de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Lorsque la stimulation sexuelle provoque la libération locale de monoxyde d'azote, l'inhibition de la PDE5 par le tadalafil entraîne une augmentation du taux de GMPc dans les corps caverneux. Il en résulte un relâchement des muscles lisses et l'afflux sanguin dans les tissus péniens, permettant ainsi l'obtention d'une érection. Le tadalafil n'a pas d'effet en l'absence de stimulation sexuelle.

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

Trois études cliniques ont évalué en ambulatoire chez 1054 patients la période de réponse à CIALIS. Le tadalafil améliore de façon statistiquement significative la fonction érectile et la possibilité d'avoir un rapport sexuel réussi jusqu'à 36 heures après la prise, ainsi que la possibilité pour les patients d'obtenir et de maintenir des érections suffisantes pour des rapports sexuels réussis, dès la 16<sup>e</sup> minute après la prise de la dose par rapport au placebo.

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

Dans une étude destinée à évaluer les effets du tadalafil sur la vision, aucune altération de la distinction entre les couleurs (bleu/vert) n'a été détectée par le test des 100 couleurs de Farnsworth-Munsell. Ce résultat est compatible avec la faible affinité du tadalafil pour la PDE6 par rapport à la PDE5. Au cours de toutes les études cliniques, des modifications de la vision des couleurs ont été rarement rapportées (< 0,1 %).

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

Le tadalafil a été évalué au cours de trois essais cliniques aux doses de 2,5, 5 et 10 mg une fois par jour, chez 853 patients atteints de dysfonction érectile de sévérité légère, modérée ou sévère, d'étiologies variées, d'âges (extrêmes 21-82 ans) et d'origines ethniques différents. La plupart des patients de ces trois études étaient répondeurs à un précédent traitement à la demande par un inhibiteur de la PDE5. Dans les deux études d'efficacité sur la population générale, le pourcentage moyen des tentatives de rapport sexuel réussies était de 57 et 67 % dans le groupe de patients traités par CIALIS 5 mg, de 50 % dans le groupe de patients traités par CIALIS 2,5 mg, par comparaison à 31 % et 37 % sous placebo. Dans l'étude menée chez des patients atteints de dysfonction érectile secondaire à un diabète, le pourcentage moyen des tentatives de rapport sexuel réussies était de 41 et 46% dans le groupe de patients traités respectivement par CIALIS 5 mg et 2,5 mg, par comparaison à 28% sous placebo.

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### *Absorption*

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

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

### *Distribution*

Le volume moyen de distribution est d'environ 63 l, ce qui suggère que le tadalafil est distribué dans les tissus. Aux concentrations thérapeutiques, le tadalafil est lié à 94 % aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines n'est pas modifiée par l'insuffisance rénale. Moins de 0,0005 % de la dose administrée se retrouvait dans le sperme des sujets sains.

#### *Biotransformation*

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

#### *Élimination*

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

#### *Linéarité/non-linéarité*

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

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

#### *Populations particulières*

##### *Sujets âgés*

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

##### *Insuffisance rénale*

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

##### *Insuffisance hépatique*

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

##### *Patients diabétiques*

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

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données non-cliniques issues des études conventionnelles de pharmaco-toxicologie, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de cancérogénèse, et de toxicité de la reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

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

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Noyau du comprimé :

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

Pelliculage :

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

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité. Ne pas conserver à une température supérieure à 25°C.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées en aluminium/PVC/PE/PCTFE dans des boîtes de 14 ou 28 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations ne sont pas obligatoirement commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières.

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

**Eli Lilly Nederland B.V.**

Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten

Pays Bas

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

EU/1/02/237/007-008

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

Date de première autorisation : 12 novembre 2002

Date du dernier renouvellement : 12 novembre 2007

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

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CIALIS 10 mg comprimés pelliculés.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient 10 mg de tadalafil.

Excipients: Chaque comprimé pelliculé contient 179 mg de lactose monohydraté.  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

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

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement de la dysfonction érectile.

Une stimulation sexuelle est requise pour que tadalafil soit efficace.

CIALIS n'est pas indiqué chez la femme.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Voie orale. CIALIS est disponible en comprimés pelliculés de 2,5 , 5, 10 et 20 mg.

#### *Utilisation chez l'homme adulte*

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

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

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

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

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

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

Le choix de la posologie quotidienne doit être réévalué périodiquement.

#### *Utilisation chez les hommes âgés*

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

#### *Utilisation chez les hommes atteints d'insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, la dose maximale recommandée est 10 mg.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'administration quotidienne du tadalafil n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Utilisation chez les hommes atteints d'insuffisance hépatique*

La dose recommandée de CIALIS est de 10 mg à prendre avant toute activité sexuelle prévue, pendant ou en dehors des repas.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh, classe C), les données cliniques de tolérance sont limitées; de ce fait, en cas de prescription de CIALIS, une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfice/risque devra être effectuée par le médecin prescripteur.

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, aucune donnée n'est disponible sur l'administration de doses supérieures à 10 mg de tadalafil. L'administration quotidienne n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique; par conséquent, le médecin devra procéder à une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfice/risque après la prescription (voir rubrique 5.2).

#### *Utilisation chez les hommes atteints de diabète*

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

#### *Utilisation chez l'enfant et l'adolescent*

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

### **4.3 Contre-indications**

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

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

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

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

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

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

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

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

Avant d'instaurer tout traitement de la dysfonction érectile, les médecins doivent prendre en compte l'état cardiovasculaire de leurs patients, l'activité sexuelle s'accompagnant d'un certain risque cardiaque. Le tadalafil est doté de propriétés vasodilatatrices, à l'origine de baisses légères et transitoires de la pression artérielle (voir rubrique 5.1) et, à ce titre, il potentialise l'effet hypotenseur des dérivés nitrés (voir rubrique 4.3).

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

Des anomalies visuelles et des cas de NOIAN (neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique) ont été rapportés à la suite de la prise de Cialis et d'autres inhibiteurs de la PDE5. Le patient doit être averti qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, il doit arrêter la prise de CIALIS et consulter immédiatement un médecin (voir rubrique 4.3).

Les données cliniques concernant la sécurité d'emploi de CIALIS à dose unique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Classe C de Child-Pugh) sont limitées. Si CIALIS est prescrit, le médecin prescripteur devra procéder à une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

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

Les médicaments pour le traitement de la dysfonction érectile, y compris CIALIS, doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une malformation anatomique du pénis (comme une angulation, une sclérose des corps caverneux ou la maladie de La Peyronie) ou chez les patients présentant des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme (comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie).

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

Chez certains patients recevant des  $\alpha_1$  bloquants comme la doxazosine, l'administration concomitante de CIALIS peut conduire à une hypotension symptomatique (voir rubrique 4.5). L'administration simultanée de tadalafil et de doxazosine n'est donc pas recommandée.

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

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

CIALIS contient du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose, une déficience en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Les études d'interaction ont été conduites avec la dose de 10 et/ou 20 mg de tadalafil, comme indiqué ci-après. En ce qui concerne les études d'interaction où seule la dose de 10 mg a été utilisée, celles-ci ne permettent pas d'exclure la possibilité d'interactions cliniquement pertinentes à des doses plus fortes.

##### *Effets d'autres substances sur le tadalafil*

Le tadalafil est principalement métabolisé par le CYP3A4. En présence d'un inhibiteur sélectif du CYP3A4, le kétoconazole (200 mg par jour), l'exposition (AUC) au tadalafil (10 mg) est multipliée par 2 et le  $C_{max}$  majoré de 15% par rapport aux valeurs de l'AUC et du  $C_{max}$  observées sous tadalafil seul. A la dose de 400 mg par jour, le kétoconazole multiplie par 4 l'exposition (AUC) au tadalafil (20 mg) et augmente le  $C_{max}$  de 22%. Le ritonavir, antiprotéase inhibiteur du CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 et du CYP2D6 (200 mg deux fois par jour), multiplie par 2 l'exposition (AUC) au tadalafil (20 mg), sans modification du  $C_{max}$ .

Bien que les interactions spécifiques n'aient pas été étudiées, d'autres antiprotéases, comme le saquinavir, et d'autres inhibiteurs du CYP3A4, comme l'érythromycine, la clarithromycine, l'itraconazole et le jus de pamplemousse, doivent être co-administrés avec prudence car ils sont susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de tadalafil. L'incidence des effets indésirables mentionnés à la rubrique 4.8 pourrait par conséquent être augmentée.

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

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

##### *Effets du tadalafil sur d'autres médicaments*

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

La possibilité que le tadalafil puisse augmenter les effets hypotenseurs des agents antihypertenseurs a été évaluée dans des études de pharmacologie clinique. Les classes majeures d'antihypertenseurs ont été étudiées, incluant les inhibiteurs calciques (amlodipine), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (énalapril), les bêtabloquants (métoprolol), les diurétiques thiazidiques (bendrofluméthiazide) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (de type et posologie variés, seuls ou en association avec des diurétiques thiazidiques, des inhibiteurs calciques, des

bêtabloquants et/ou des alpha-bloquants). Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé après la prise de tadalafil (10 mg à l'exception des études réalisées avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et l'amlodipine, dans lesquelles une dose de 20 mg a été utilisée) en association avec un traitement de l'une ou l'autre de ces classes. Dans une autre étude de pharmacologie clinique, le tadalafil (20 mg) a été étudié en association avec jusqu'à 4 classes d'antihypertenseurs. Chez les sujets prenant plusieurs antihypertenseurs, les modifications de la pression artérielle en ambulatoire semblent être corrélées au degré de contrôle de la pression artérielle. A cet égard, chez les patients de cette étude ayant une pression artérielle correctement contrôlée, la diminution était minime et similaire à celle observée chez le volontaire sain.

Chez les patients dont la pression artérielle n'était pas contrôlée, la diminution était plus importante bien qu'elle n'ait pas été associée à une symptomatologie hypotensive chez la majorité d'entre eux. Chez les patients traités simultanément par des antihypertenseurs, le tadalafil 20 mg peut induire une baisse de la pression artérielle (à l'exception des alpha-bloquants, voir ci-dessous), généralement mineure et vraisemblablement sans conséquence clinique. L'analyse des données des essais cliniques de phase III n'a pas montré de différence concernant les événements indésirables survenus chez les patients prenant du tadalafil avec ou sans traitement antihypertenseur. Cependant, des conseils cliniques appropriés doivent être donnés aux patients concernant la possibilité d'une diminution de la pression artérielle en cas de traitement concomitant par des antihypertenseurs.

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 manifester par des symptômes dont des syncopes pendant une durée d'au moins douze heures. Par conséquent, cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Dans des études d'interaction réalisées chez un nombre limité de volontaires sains, ces effets n'ont pas été rapportés avec l'alfuzosine et la tamsulosine. Cependant, chez des patients traités par des alpha-bloquants, et notamment chez les personnes âgées, l'utilisation du tadalafil se fera avec prudence. Les traitements doivent être débutés à la dose minimale; et l'ajustement posologique devra se faire progressivement.

Les concentrations en alcool (concentration sanguine maximale moyenne de 0,08 %) n'ont pas été affectées par l'administration concomitante de tadalafil (10 ou 20 mg). En particulier, aucune modification des concentrations de tadalafil n'a été observée trois heures après l'administration concomitante d'alcool, l'alcool étant administré de manière à favoriser son absorption (jeûne pendant une nuit et absence d'alimentation jusqu'à 2 heures après la prise d'alcool). Le tadalafil (20 mg) n'augmente pas la baisse moyenne de la pression artérielle due à l'alcool (à la dose de 0,7 g/kg soit approximativement 180 ml d'alcool à 40% [vodka] chez un homme de 80 kg). Chez certains sujets, des sensations de vertiges et une hypotension orthostatique ont été observées.

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

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

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

Le tadalafil ne devrait pas entraîner d'inhibition ou d'induction cliniquement significative de la clairance des médicaments métabolisés par les isoformes du CYP450. Des études ont confirmé que le

tadalafil n'est pas un inhibiteur ou un inducteur des isoformes du CYP450, dont le CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 et CYP2C19.

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

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

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

#### 4.6 Grossesse et allaitement

CIALIS n'est pas indiqué chez la femme.

Il n'existe pas de données cliniques sur l'exposition de femmes enceintes au tadalafil. 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).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Bien que la fréquence des sensations vertigineuses rapportées dans le bras placebo et le bras tadalafil des études cliniques ait été similaire, les patients doivent connaître la manière dont ils réagissent à CIALIS avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les céphalées et la dyspepsie. 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.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo chez les patients traités par CIALIS à la demande et en prise quotidienne lors de l'enregistrement du médicament. Les effets indésirables observés lors de la surveillance après commercialisation chez les patients prenant du CIALIS à la demande sont également inclus dans ce tableau.

##### *Effets indésirables*

Estimation de fréquence : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (événements non rapportés lors des essais cliniques et qui ne peuvent être estimés sur la base des rapports spontanés après commercialisation).

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )	Fréquent ( $\geq 1/100$ à $< 1/10$ )	Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ )	Rare ( $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$ )	Fréquence indéterminée
<i>Système organe : Affections du système immunitaire</i>				
		Réactions d'hypersensibilité		
<i>Système organe : Affections du système nerveux</i>				
Céphalées	Sensations vertigineuses		Accident vasculaire cérébral <sup>1</sup> ,	Convulsions, Amnésie transitoire

			Syncope, Accidents ischémiques transitoires <sup>1</sup> , Migraine	
<i>Système organe : Affections oculaires</i>				
		Vision trouble, Sensations décrites comme des douleurs oculaires, Œdème des paupières, Hyperhémie conjonctivale	Anomalie du champ visuel	Neuropathie optique ischémique antérieure non- artéritique (NOIAN), Occlusion vasculaire rétinienne
<i>Système organe : Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>				
				Perte soudaine de l'audition <sup>2</sup>
<i>Système organe : Affections cardiaques<sup>1</sup></i>				
	Palpitations	Tachycardie	Infarctus du myocarde	Angor instable, arythmie ventriculaire
<i>Système organe : Affections vasculaires</i>				
	Bouffées vasomotrices	Hypotension (plus souvent rapportée chez les patients prenant du tadalafil et déjà traités par des antihypertenseurs), Hypertension		
<i>Système organe : Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>				
	Congestion nasale	Epistaxis		
<i>Système organe : Affections gastro-intestinales</i>				
Dyspepsie	Douleur abdominale, Reflux gastro- œsophagien			
<i>Système organe : Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>				
		Rash, Urticaire, Hyperhidrose (transpiration excessive)		Syndrome de Stevens-Johnson, Dermatite exfoliative
<i>Système organe : Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>				
	Douleurs dorsales, Myalgies			
<i>Système organe : Affections des organes de reproduction et du sein</i>				
			Erections prolongées	Priapisme
<i>Système organe : Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>				
		Douleur thoracique <sup>1</sup>	Œdème facial	Mort subite d'origine

				cardiaque <sup>1</sup>
--	--	--	--	------------------------

(1) La plupart des patients chez lesquels ces événements ont été rapportés présentaient des facteurs de risque cardiovasculaires préexistants (voir rubrique 4.4).

(2) Des cas de diminution ou de perte de l'audition subites ont été rapportés chez un petit nombre de patients après commercialisation et au cours d'essais cliniques avec tous les inhibiteurs de la PDE5, dont le tadalafil.

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

#### 4.9 Surdosage

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

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans la dysfonction érectile, code ATC : G04BE.

Le tadalafil est un inhibiteur sélectif et réversible de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5), spécifique de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Lorsque la stimulation sexuelle provoque la libération locale de monoxyde d'azote, l'inhibition de la PDE5 par le tadalafil entraîne une augmentation du taux de GMPc dans les corps caverneux. Il en résulte un relâchement des muscles lisses et l'afflux sanguin dans les tissus péniens, permettant ainsi l'obtention d'une érection. Le tadalafil n'a pas d'effet en l'absence de stimulation sexuelle.

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

Trois études cliniques ont évalué en ambulatoire chez 1054 patients la période de réponse à CIALIS. Le tadalafil améliore de façon statistiquement significative la fonction érectile et la possibilité d'avoir un rapport sexuel réussi jusqu'à 36 heures après la prise, ainsi que la possibilité pour les patients d'obtenir et de maintenir des érections suffisantes pour des rapports sexuels réussis, dès la 16<sup>e</sup> minute après la prise de la dose par rapport au placebo.

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

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

Dans une étude destinée à évaluer les effets du tadalafil sur la vision, aucune altération de la distinction entre les couleurs (bleu/vert) n'a été détectée par le test des 100 couleurs de Farnsworth-Munsell. Ce résultat est compatible avec la faible affinité du tadalafil pour la PDE6 par rapport à la PDE5. Au cours de toutes les études cliniques, des modifications de la vision des couleurs ont été rarement rapportées (< 0,1 %).

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

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

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### *Absorption*

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

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

### *Distribution*

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

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

### *Biotransformation*

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

### *Elimination*

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

### *Linéarité/non-linéarité*

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

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

### *Populations particulières*

#### *Sujets âgés*

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

#### *Insuffisance rénale*

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

#### *Insuffisance hépatique*

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

#### *Patients diabétiques*

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

## **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmaco-toxicologie, de génotoxicité, de toxicité à doses répétées, de cancérogénèse, et de toxicité de la reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucun signe de tératogénicité, d'embryotoxicité ni de fœtotoxicité n'a été observé chez des rates ou des souris recevant jusqu'à 1000 mg/kg/jour de tadalafil. Dans des études de développement pré et postnatal effectuées chez le rat, la dose sans effet était de 30 mg/kg/jour. Chez la rate gestante, l'AUC

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

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Noyau du comprimé :

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

Pelliculage :

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

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées en aluminium/PVC/PE/ PCTFE dans des boîtes de 4 comprimés pelliculés.

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

Pas d'exigences particulières.

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

**Eli Lilly Nederland B.V.**, Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Pays Bas

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

EU/1/02/237/001

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

Date de première autorisation : 12 novembre 2002

Date du dernier renouvellement : 12 novembre 2007

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

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CIALIS 20 mg comprimés pelliculés.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient 20 mg de tadalafil.

Excipients: Chaque comprimé pelliculé contient 245 mg de lactose monohydraté.  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé (comprimé).

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

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement de la dysfonction érectile.

Une stimulation sexuelle est requise pour que tadalafil soit efficace.

CIALIS n'est pas indiqué chez la femme.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Voie orale. CIALIS est disponible en comprimés pelliculés de 2,5 , 5, 10 et 20 mg.

#### *Utilisation chez l'homme adulte*

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

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

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

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

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

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

Le choix de la posologie quotidienne doit être réévalué périodiquement.

#### *Utilisation chez les hommes âgés*

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

#### *Utilisation chez les hommes atteints d'insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, la dose maximale recommandée est 10 mg.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, l'administration quotidienne du tadalafil n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### *Utilisation chez les hommes atteints d'insuffisance hépatique*

La dose recommandée de CIALIS est de 10 mg à prendre avant toute activité sexuelle prévue, pendant ou en dehors des repas.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh, classe C), les données cliniques de tolérance sont limitées; de ce fait, en cas de prescription de CIALIS une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfice/risque devra être effectuée par le médecin prescripteur.

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, aucune donnée n'est disponible sur l'administration de doses supérieures à 10 mg de tadalafil. L'administration quotidienne n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique; par conséquent, le médecin devra procéder à une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfice/risque après la prescription (voir rubrique 5.2).

#### *Utilisation chez les hommes atteints de diabète*

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

#### *Utilisation chez l'enfant et l'adolescent*

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

### **4.3 Contre-indications**

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

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

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

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

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

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

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

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

Avant d'instaurer tout traitement de la dysfonction érectile, les médecins doivent prendre en compte l'état cardiovasculaire de leurs patients, l'activité sexuelle s'accompagnant d'un certain risque cardiaque. Le tadalafil est doté de propriétés vasodilatatrices, à l'origine de baisses légères et transitoires de la pression artérielle (voir rubrique 5.1) et, à ce titre, il potentialise l'effet hypotenseur des dérivés nitrés (voir rubrique 4.3).

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

Des anomalies visuelles et des cas de NOIAN (neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique) ont été rapportés à la suite de la prise de Cialis et d'autres inhibiteurs de la PDE5. Le patient doit être averti qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, il doit arrêter la prise de CIALIS et consulter immédiatement un médecin (voir rubrique 4.3).

Les données cliniques concernant la sécurité d'emploi de CIALIS à dose unique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Classe C de Child-Pugh) sont limitées. Si CIALIS est prescrit, le médecin prescripteur devra procéder à une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

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

Les médicaments pour le traitement de la dysfonction érectile, y compris CIALIS, doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une malformation anatomique du pénis (comme une angulation, une sclérose des corps caverneux ou la maladie de La Peyronie) ou chez les patients présentant des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme (comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie).

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

Chez certains patients recevant des  $\alpha_1$  bloquants comme la doxazosine, l'administration concomitante de CIALIS peut conduire à une hypotension symptomatique (voir rubrique 4.5). L'administration simultanée de tadalafil et de doxazosine n'est donc pas recommandée.

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

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

CIALIS contient du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose, une déficience en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Les études d'interaction ont été conduites avec la dose de 10 et/ou 20 mg de tadalafil, comme indiqué ci-après. En ce qui concerne les études d'interaction où seule la dose de 10 mg a été utilisée, celles-ci ne permettent pas d'exclure la possibilité d'interactions cliniquement pertinentes à des doses plus fortes.

##### *Effets d'autres substances sur le tadalafil*

Le tadalafil est principalement métabolisé par le CYP3A4. En présence d'un inhibiteur sélectif du CYP3A4, le kétoconazole (200 mg par jour), l'exposition (AUC) au tadalafil (10 mg) est multipliée par 2 et le  $C_{max}$  majoré de 15% par rapport aux valeurs de l'AUC et du  $C_{max}$  observées sous tadalafil seul. A la dose de 400 mg par jour, le kétoconazole multiplie par 4 l'exposition (AUC) au tadalafil (20 mg) et augmente le  $C_{max}$  de 22%. Le ritonavir, antiprotéase inhibiteur du CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 et du CYP2D6 (200 mg deux fois par jour), multiplie par 2 l'exposition (AUC) au tadalafil (20 mg), sans modification du  $C_{max}$ .

Bien que les interactions spécifiques n'aient pas été étudiées, d'autres antiprotéases, comme le saquinavir, et d'autres inhibiteurs du CYP3A4, comme l'érythromycine, la clarithromycine, l'itraconazole et le jus de pamplemousse, doivent être co-administrés avec prudence car ils sont susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de tadalafil. L'incidence des effets indésirables mentionnés à la rubrique 4.8 pourrait par conséquent être augmentée.

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

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

##### *Effets du tadalafil sur d'autres médicaments*

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

La possibilité que le tadalafil puisse augmenter les effets hypotenseurs des agents antihypertenseurs a été évaluée dans des études de pharmacologie clinique. Les classes majeures d'antihypertenseurs ont été étudiées, incluant les inhibiteurs calciques (amlodipine), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (énalapril), les bêtabloquants (métoprolol), les diurétiques thiazidiques (bendrofluméthiazide) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (de type et posologie variés, seuls ou en association avec des diurétiques thiazidiques, des inhibiteurs calciques, des

bêtabloquants et/ou des alpha-bloquants). Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé après la prise de tadalafil (10 mg à l'exception des études réalisées avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et l'amlodipine, dans lesquelles une dose de 20 mg a été utilisée) en association avec un traitement de l'une ou l'autre de ces classes. Dans une autre étude de pharmacologie clinique, le tadalafil (20 mg) a été étudié en association avec jusqu'à 4 classes d'antihypertenseurs. Chez les sujets prenant plusieurs antihypertenseurs, les modifications de la pression artérielle en ambulatoire semblent être corrélées au degré de contrôle de la pression artérielle. A cet égard, chez les patients de cette étude ayant une pression artérielle correctement contrôlée, la diminution était minime et similaire à celle observée chez le volontaire sain. Chez les patients dont la pression artérielle n'était pas contrôlée, la diminution était plus importante bien qu'elle n'ait pas été associée à une symptomatologie hypotensive chez la majorité d'entre eux. Chez les patients traités simultanément par des antihypertenseurs, le tadalafil 20 mg peut induire une baisse de la pression artérielle (à l'exception des alpha-bloquants, voir ci-dessous), généralement mineure et vraisemblablement sans conséquence clinique. L'analyse des données des essais cliniques de phase III n'a pas montré de différence concernant les événements indésirables survenus chez les patients prenant du tadalafil avec ou sans traitement antihypertenseur. Cependant, des conseils cliniques appropriés doivent être donnés aux patients concernant la possibilité d'une diminution de la pression artérielle en cas de traitement concomitant par des antihypertenseurs.

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 manifester par des symptômes dont des syncopes pendant une durée d'au moins douze heures. Par conséquent, cette association n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Dans des études d'interaction réalisées chez un nombre limité de volontaires sains, ces effets n'ont pas été rapportés avec l'alfuzosine et la tamsulosine. Cependant, chez des patients traités par des alpha-bloquants, et notamment chez les personnes âgées, l'utilisation du tadalafil se fera avec prudence. Les traitements doivent être débutés à la dose minimale; et l'ajustement posologique devra se faire progressivement.

Les concentrations en alcool (concentration sanguine maximale moyenne de 0,08 %) n'ont pas été affectées par l'administration concomitante de tadalafil (10 ou 20 mg). En particulier, aucune modification des concentrations de tadalafil n'a été observée trois heures après l'administration concomitante d'alcool, l'alcool étant administré de manière à favoriser son absorption (jeûne pendant une nuit et absence d'alimentation jusqu'à 2 heures après la prise d'alcool). Le tadalafil (20 mg) n'augmente pas la baisse moyenne de la pression artérielle due à l'alcool (à la dose de 0,7 g/kg soit approximativement 180 ml d'alcool à 40% [vodka] chez un homme de 80 kg). Chez certains sujets, des sensations de vertiges et une hypotension orthostatique ont été observées. Lorsque le tadalafil était administré avec de plus faibles doses d'alcool (0,6 g/kg), aucune hypotension n'était observée. De même, les sensations de vertiges étaient aussi fréquentes que lors de la prise d'alcool seul. Le tadalafil (10 mg) n'augmente pas l'effet de l'alcool sur les fonctions cognitives.

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

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

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

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

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

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

#### 4.6 Grossesse et allaitement

CIALIS n'est pas indiqué chez la femme.

Il n'existe pas de données cliniques sur l'exposition de femmes enceintes au tadalafil. 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).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Bien que la fréquence des sensations vertigineuses rapportées dans le bras placebo et le bras tadalafil des études cliniques ait été similaire, les patients doivent connaître la manière dont ils réagissent à CIALIS avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les céphalées et la dyspepsie. 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.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo chez les patients traités par CIALIS à la demande et en prise quotidienne lors de l'enregistrement du médicament. Les effets indésirables observés lors de la surveillance après commercialisation chez les patients prenant du CIALIS à la demande sont également inclus dans ce tableau.

##### *Effets indésirables*

Estimation de fréquence : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (événements non rapportés lors des essais cliniques et qui ne peuvent être estimés sur la base des rapports spontanés après commercialisation).

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )	Fréquent ( $\geq 1/100$ à $< 1/10$ )	Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ à $< 1/100$ )	Rare ( $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$ )	Fréquence indéterminée
<i>Système organe : Affections du système immunitaire</i>				
		Réactions d'hypersensibilité		
<i>Système organe : Affections du système nerveux</i>				
Céphalées	Sensations vertigineuses		Accident vasculaire cérébral <sup>1</sup> , Syncope, Accidents	Convulsions, Amnésie transitoire

			ischémiques transitoires <sup>1</sup> , Migraine	
<i>Système organe : Affections oculaires</i>				
		Vision trouble, Sensations décrites comme des douleurs oculaires, Edème des paupières, Hyperhémie conjonctivale	Anomalie du champ visuel	Neuropathie optique ischémique antérieure non- artéritique (NOIAN), Occlusion vasculaire rétinienne
<i>Système organe : Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>				
				Perte soudaine de l'audition <sup>2</sup>
<i>Système organe : Affections cardiaques<sup>1</sup></i>				
	Palpitations	Tachycardie	Infarctus du myocarde	Angor instable, arythmie ventriculaire
<i>Système organe : Affections vasculaires</i>				
	Bouffées vasomotrices	Hypotension (plus souvent rapportée chez les patients prenant du tadalafil et déjà traités par des antihypertenseurs), Hypertension		
<i>Système organe : Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>				
	Congestion nasale	Epistaxis		
<i>Système organe : Affections gastro-intestinales</i>				
Dyspepsie	Douleur abdominale, Reflux gastro- œsophagien			
<i>Système organe : Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>				
		Rash, Urticaire, Hyperhidrose (transpiration excessive)		Syndrome de Stevens-Johnson, Dermatite exfoliative
<i>Système organe : Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>				
	Douleurs dorsales, Myalgies			
<i>Système organe : Affections des organes de reproduction et du sein</i>				
			Erections prolongées	Priapisme
<i>Système organe : Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>				
		Douleur thoracique <sup>1</sup>	Œdème facial	Mort subite d'origine cardiaque <sup>1</sup>

(1) La plupart des patients chez lesquels ces événements ont été rapportés présentaient des facteurs de risque cardiovasculaires préexistants (voir rubrique 4.4).

(2) Des cas de diminution ou de perte de l'audition subites ont été rapportés chez un petit nombre de patients après commercialisation et au cours d'essais cliniques avec tous les inhibiteurs de la PDE5, dont le tadalafil.

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

#### **4.9 Surdosage**

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

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans la dysfonction érectile, code ATC : G04BE.

Le tadalafil est un inhibiteur sélectif et réversible de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5), spécifique de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Lorsque la stimulation sexuelle provoque la libération locale de monoxyde d'azote, l'inhibition de la PDE5 par le tadalafil entraîne une augmentation du taux de GMPc dans les corps caverneux. Il en résulte un relâchement des muscles lisses et l'afflux sanguin dans les tissus péniens, permettant ainsi l'obtention d'une érection. Le tadalafil n'a pas d'effet en l'absence de stimulation sexuelle.

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

Trois études cliniques ont évalué en ambulatoire chez 1054 patients la période de réponse à CIALIS. Le tadalafil améliore de façon statistiquement significative la fonction érectile et la possibilité d'avoir un rapport sexuel réussi jusqu'à 36 heures après la prise, ainsi que la possibilité pour les patients d'obtenir et de maintenir des érections suffisantes pour des rapports sexuels réussis, dès la 16<sup>e</sup> minute après la prise de la dose par rapport au placebo.

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

Dans une étude destinée à évaluer les effets du tadalafil sur la vision, aucune altération de la distinction entre les couleurs (bleu/vert) n'a été détectée par le test des 100 couleurs de Farnsworth-Munsell. Ce résultat est compatible avec la faible affinité du tadalafil pour la PDE6 par rapport à la PDE5. Au cours de toutes les études cliniques, des modifications de la vision des couleurs ont été rarement rapportées (< 0,1 %).

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

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

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### *Absorption*

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

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

### *Distribution*

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

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

### *Biotransformation*

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

### *Elimination*

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

#### *Linéarité/non-linéarité*

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

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

#### *Populations particulières*

##### *Sujets âgés*

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

##### *Insuffisance rénale*

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

##### *Insuffisance hépatique*

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

##### *Patients diabétiques*

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

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmaco-toxicologie, de génotoxicité, de toxicité à doses répétées, de cancérogénèse, et de toxicité de la reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

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

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Noyau du comprimé :

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

Pelliculage :

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

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées en aluminium/PVC/PE/ PCTFE dans des boîtes de 2, 4, 8 –et 12 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations ne sont pas obligatoirement commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières.

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

**Eli Lilly Nederland B.V.**, Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Pays Bas

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

EU/1/02/237/002-005

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

Date de première autorisation : 12 novembre 2002

Date du dernier renouvellement : 12 novembre 2007

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

## **ANNEXE II**

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION  
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
  
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE  
SUR LE MARCHE**

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

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

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

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

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

Médicament soumis à prescription médicale.

### **• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

### **• AUTRES CONDITIONS**

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, décrit dans la version 1 du Module 1.8.1. de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et fonctionne avant que le produit ne soit commercialisé.

Plan de gestion du risque

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à réaliser des études de pharmacovigilance supplémentaires détaillées dans le plan de pharmacovigilance, comme prévu dans la version 1 du plan de gestion du risque (PGR) présenté dans le Module 1.8.2. de l'autorisation de mise sur le marché et suite à la mise à jour du PGR validé par le CHMP.

Selon les recommandations du CHMP concernant les systèmes de management du risque pour les médicaments à usage humain, la mise à jour du PGR devra être soumise en même temps que le prochain rapport périodique de sécurité (PSUR).

De plus, une mise à jour du PGR devra être soumise

- lorsque de nouvelles informations, pouvant impacter les spécifications de sécurité actuelles, le plan de pharmacovigilance ou des actions de minimisation des risques, sont rapportées.
- dans les 60 jours suivant chacune des étapes clés (prévues dans le plan de pharmacovigilance ou de minimisation des risques).
- à la demande de l'EMEA.

PSURs

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché continuera à soumettre chaque année les PSURs sauf autres spécifications du CHMP.

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

## **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

### **TEXTE DE LA BOITE**

#### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CIALIS 2,5 mg comprimés pelliculés  
tadalafil

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

Chaque comprimé contient 2,5 mg de tadalafil.

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

lactose monohydraté

Pour plus d'informations, voir la notice.

#### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 comprimés pelliculés

#### **5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Pour administration orale une fois par jour. Lire la notice avant utilisation.

Comment prendre CIALIS une fois par jour

1. Commencez par le comprimé du blister correspondant au jour de la première prise de CIALIS.
  2. Avalez CIALIS avec un peu d'eau, chaque jour, approximativement au même moment de la journée, avec ou sans nourriture.
  3. Lorsqu'il est pris une fois par jour, CIALIS vous permet d'obtenir une érection, après une stimulation sexuelle, à n'importe quel moment de la journée. Vous et votre partenaire aurez besoin des mêmes préliminaires que si vous ne prenez pas de médicament pour la dysfonction érectile.
- Prenez toujours CIALIS selon les recommandations de votre médecin. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou demandez conseil à votre pharmacien.
  - L'alcool peut altérer votre capacité à avoir une érection, évitez donc une consommation excessive si vous prenez CIALIS.
  - Vous NE devez PAS prendre CIALIS plus d'une fois par jour. Si vous dépassez cette dose, prévenez votre médecin.

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

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

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

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP. {MM/AAAA}

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

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

**Eli Lilly Nederland B.V.**  
Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten  
Pays Bas

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

EU/1/02/237/006

**13. NUMERO DU LOT**

Lot.

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

cialis 2,5 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR****TEXTE DE LA BOITE****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CIALIS 5 mg comprimés pelliculés  
tadalafil

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

Chaque comprimé contient 5 mg de tadalafil.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

lactose monohydraté

Pour d'autres informations, voir la notice.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés pelliculés  
28 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Pour administration orale une fois par jour. Lire la notice avant utilisation.

Comment prendre CIALIS une fois par jour

1. Commencez par le comprimé du blister correspondant au jour de la première prise de CIALIS.
  2. Avalez CIALIS avec un peu d'eau, chaque jour, approximativement au même moment de la journée, avec ou sans nourriture.
  3. Lorsqu'il est pris une fois par jour, CIALIS vous permet d'obtenir une érection, après une stimulation sexuelle, à n'importe quel moment de la journée. Vous et votre partenaire aurez besoin des mêmes préliminaires que si vous ne prenez pas de médicament pour la dysfonction érectile.
- Prenez toujours CIALIS selon les recommandations de votre médecin. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou demandez conseil à votre pharmacien.
  - L'alcool peut altérer votre capacité à avoir une érection, évitez donc une consommation excessive si vous prenez CIALIS.
  - Vous NE devez PAS prendre CIALIS plus d'une fois par jour. Si vous dépassez cette dose, prévenez votre médecin.

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

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

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

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP. {MM/AAAA}

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité. A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

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

**Eli Lilly Nederland B.V.**  
Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten  
Pays Bas

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

EU/1/02/237/007-008

**13. NUMERO DU LOT**

Lot.

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

cialis 5 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**TEXTE DE LA BOITE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CIALIS 10 mg comprimés pelliculés  
tadalafil

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

Chaque comprimé contient 10 mg de tadalafil.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

lactose monohydraté

Pour plus d'informations, voir la notice.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

4 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale. Lire la notice jointe avant utilisation.

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

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

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

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP. {MM/AAAA}

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

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

**Eli Lilly Nederland B.V.**  
Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten  
Pays Bas

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

EU/1/02/237/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot.

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

cialis 10 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**TEXTE DE LA BOITE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CIALIS 20 mg comprimés pelliculés  
tadalafil

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

Chaque comprimé contient 20 mg de tadalafil.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

lactose monohydraté

Pour plus d'informations, voir la notice.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

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

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale. Lire la notice jointe avant utilisation.

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

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

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

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP. {MM/AAAA}

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

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

**Eli Lilly Nederland B.V.**  
Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten  
Pays Bas

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

EU/1/02/237/002-005

**13. NUMERO DU LOT**

Lot.

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

cialis 20 mg

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

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CIALIS 2,5 mg comprimés  
tadalafil

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

Lilly

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DE LOT**

Lot.

**5. AUTRES**

LUN, MAR, MER, JEU, VEN, SAM, DIM

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

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CIALIS 5 mg comprimés  
tadalafil

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

Lilly

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DE LOT**

Lot.

**5. AUTRES**

LUN, MAR, MER, JEU, VEN, SAM, DIM

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

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CIALIS 10 mg comprimés  
tadalafil

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

Lilly

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DE LOT**

Lot.

**5. AUTRE**

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

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

CIALIS 20 mg comprimés  
tadalafil

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

Lilly

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DE LOT**

Lot.

**5. AUTRE**

**B. NOTICE**

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### CIALIS 2,5 mg comprimés pelliculés tadalafil

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

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

**Dans cette notice :**

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

#### **1. QU'EST-CE QUE CIALIS ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ**

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

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

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

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

**Ne prenez jamais CIALIS**

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

- si vous avez déjà présenté une perte de la vision due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), affection parfois décrite comme « accidents vasculaires oculaires ».

### **Faites attention avec CIALIS**

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

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

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

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

En cas de diminution ou de perte soudaine de la vision, vous devez arrêter votre traitement par CIALIS et contacter immédiatement votre médecin.

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

### **Prise d'autres médicaments**

Indiquez toujours à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, car ils pourraient interagir.

Informez votre médecin si vous êtes traité par un alpha-bloquant, un médicament utilisé parfois pour traiter l'hypertension artérielle et l'hypertrophie de la prostate. Informez également votre médecin si vous êtes traité pour l'une de ces maladies ou si vous prenez d'autres médicaments pour traiter l'hypertension artérielle.

Si vous prenez un médicament inhibiteur de l'enzyme CYP3A4 (par exemple kétoconazole ou inhibiteurs de protéases pour le traitement du VIH) la fréquence des effets indésirables peut augmenter.

Ne prenez pas CIALIS en même temps que d'autres médicaments si votre médecin vous dit que vous ne devez pas le faire.

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

### **Aliments et boissons**

Vous pouvez prendre CIALIS pendant ou en dehors des repas.

Les informations sur les effets de l'alcool sont à la section 3.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

**Information importante concernant certains composants de CIALIS:**

CIALIS contient du lactose. Si votre médecin vous a prévenu que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

**3. COMMENT PRENDRE CIALIS**

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

La prise quotidienne de CIALIS peut être appropriée chez les hommes qui envisagent d'avoir des rapports sexuels au moins deux fois par semaine. La dose recommandée est d'un comprimé à 5 mg, une fois par jour, approximativement au même moment de la journée. Votre médecin pourra adapter la dose à 2,5 mg en fonction des résultats obtenus avec CIALIS. Les comprimés de CIALIS sont à prendre par voie orale. Avalez le comprimé en entier avec un peu d'eau. Vous pouvez prendre CIALIS avec ou sans prise de nourriture.

Lorsqu'il est pris une fois par jour, CIALIS vous permet d'obtenir une érection, après une stimulation sexuelle, à tout moment de la journée. Il est important de savoir que CIALIS n'agit pas s'il n'y a pas de stimulation sexuelle. Vous et votre partenaire devrez engager les préliminaires comme vous le feriez si vous ne preniez pas de médicament pour les troubles de l'érection.

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

Vous ne devez PAS prendre CIALIS plus d'une fois par jour.

**Si vous avez pris plus de CIALIS que vous n'auriez dû :**

Prévenez votre médecin.

**Si vous oubliez de prendre CIALIS**

Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

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 EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, CIALIS est susceptible d'être à l'origine d'effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets. Ces effets sont normalement légers à modérés.

Dans cette notice, quand un effet indésirable est décrit comme "très fréquent", cela signifie qu'il a été rapporté chez au moins un patient sur 10 prenant ce médicament. Quand un effet indésirable est décrit comme "fréquent", cela signifie qu'il a été rapporté chez plus d'un patient sur 100 mais moins de 1 sur 10. Quand un effet indésirable est décrit comme "peu fréquent", cela signifie qu'il a été rapporté chez plus d'un patient sur 1000 mais moins de 1 sur 100. Quand un effet indésirable est décrit comme "rare", cela signifie qu'il a été rapporté chez plus d'un patient sur 10 000 mais moins de 1 sur 1000 patients.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients prenant CIALIS étaient les maux de tête et les indigestions.

Les effets indésirables fréquents chez les patients prenant CIALIS incluent douleurs dorsales, douleurs musculaires, bouffées vasomotrices, congestion nasale, sensations vertigineuses, sensations de palpitation, douleurs abdominales et reflux.

Les effets indésirables peu fréquents sont les suivants : réactions allergiques (y compris éruptions cutanées et urticaire), vision trouble, œdème des paupières, douleurs oculaires, yeux rouges, augmentation de la sudation, saignements de nez, battements de cœur rapides, pression artérielle élevée ou basse et douleur thoracique. En cas de douleur thoracique survenant pendant ou après une activité sexuelle, vous NE devez PAS utiliser de dérivés nitrés, mais vous devez chercher immédiatement une assistance médicale.

Les effets indésirables rarement rapportés chez les patients prenant CIALIS sont des évanouissements, une migraine et un gonflement du visage.

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

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

Une perte ou une diminution de la vision, partielle, soudaine, temporaire ou permanente, d'un ou des deux yeux a été rarement rapportée.

Quelques effets indésirables additionnels ont été rapportés chez les hommes prenant du CIALIS et qui n'avaient pas été observés lors des essais cliniques et dont l'incidence est inconnue. Ces effets indésirables sont les suivants : des convulsions, des pertes transitoires de la mémoire, quelques troubles qui affectent le flux sanguin au niveau des yeux, des battements de cœur irréguliers et une angine de poitrine, des rashes cutanés importants et une mort subite d'origine cardiaque. Une baisse ou perte soudaine de l'audition a été rapportée.

Des effets ont été observés dans une espèce animale pouvant évoquer une altération de la fertilité. Des études ultérieures chez l'homme suggèrent que cet effet est peu probable dans l'espèce humaine, bien qu'une diminution de la concentration du sperme ait été rapportée chez quelques hommes.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## **5 COMMENT CONSERVER CIALIS**

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

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

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

### **Que contient CIALIS**

La substance active est le tadalafil. Chaque comprimé contient 2,5 mg de tadalafil.

Les autres composants sont:

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

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

**Qu'est ce que CIALIS et contenu de l'emballage extérieur**

CIALIS 2,5 mg se présente sous forme de comprimés pelliculés jaune-orange. Ils sont en forme d'amande et portent l'inscription "C 2 ½" sur une des faces.

CIALIS 2,5 mg existe sous forme de plaquette thermoformée contenant 28 comprimés.

**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.**, Grootslag 1-5, NI-3991 RA, Houten, 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 61 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited. Eesti filiaal  
Tel: +372 6441100

**Ελλάδα**

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

**España**

Lilly, S.A.  
Tel: + 34 91 623 1732

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Simi: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited  
pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 7364000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**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) 8 737 88 00

**United Kingdom**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) : <http://www.ema.europa.eu/>

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

### CIALIS 5 mg comprimés pelliculés tadalafil

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

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

#### **Dans cette notice :**

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

#### **1. QU'EST-CE QUE CIALIS ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ**

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

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

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

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

##### **Ne prenez jamais CIALIS**

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

- si vous avez déjà présenté une perte de la vision due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), affection parfois décrite comme « accidents vasculaires oculaires ».

### **Faites attention avec CIALIS**

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

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

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

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

En cas de diminution ou de perte soudaine de la vision, vous devez arrêter votre traitement par CIALIS et contacter immédiatement votre médecin.

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

### **Prise d'autres médicaments**

Indiquez toujours à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, car ils pourraient interagir.

Informez votre médecin si vous êtes traité par un alpha-bloquant, un médicament utilisé parfois pour traiter l'hypertension artérielle et l'hypertrophie de la prostate. Informez également votre médecin si vous êtes traité pour l'une de ces maladies ou si vous prenez d'autres médicaments pour traiter l'hypertension artérielle.

Si vous prenez un médicament inhibiteur de l'enzyme CYP3A4 (par exemple kétoconazole ou inhibiteurs de protéases pour le traitement du VIH) la fréquence des effets indésirables peut augmenter.

Ne prenez pas CIALIS en même temps que d'autres médicaments si votre médecin vous dit que vous ne devez pas le faire.

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

### **Aliments et boissons**

Vous pouvez prendre CIALIS pendant ou en dehors des repas.

Les informations sur les effets de l'alcool sont à la section 3.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

**Information importante concernant certains composants de CIALIS:**

CIALIS contient du lactose. Si votre médecin vous a prévenu que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

**3. COMMENT PRENDRE CIALIS**

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

La prise quotidienne de CIALIS peut être appropriée chez les hommes qui envisagent d'avoir des rapports sexuels au moins deux fois par semaine. La dose recommandée est d'un comprimé à 5 mg, une fois par jour, approximativement au même moment de la journée. Votre médecin pourra adapter la dose à 2,5 mg en fonction des résultats obtenus avec CIALIS. Les comprimés de CIALIS sont à prendre par voie orale. Avalez le comprimé en entier avec un peu d'eau. Vous pouvez prendre CIALIS avec ou sans prise de nourriture.

Lorsqu'il est pris une fois par jour, CIALIS vous permet d'obtenir une érection, après une stimulation sexuelle, à tout moment de la journée. Il est important de savoir que CIALIS n'agit pas s'il n'y a pas de stimulation sexuelle. Vous et votre partenaire devrez engager les préliminaires comme vous le feriez si vous ne preniez pas de médicament pour les troubles de l'érection.

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

Vous ne devez PAS prendre CIALIS plus d'une fois par jour.

**Si vous avez pris plus de CIALIS que vous n'auriez dû :**

Prévenez votre médecin.

**Si vous oubliez de prendre CIALIS**

Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

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 EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, CIALIS est susceptible d'être à l'origine d'effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets. Ces effets sont normalement légers à modérés.

Dans cette notice, quand un effet indésirable est décrit comme "très fréquent", cela signifie qu'il a été rapporté chez au moins un patient sur 10 prenant ce médicament. Quand un effet indésirable est décrit comme "fréquent", cela signifie qu'il a été rapporté chez plus d'un patient sur 100 mais moins de 1 sur 10. Quand un effet indésirable est décrit comme "peu fréquent", cela signifie qu'il a été rapporté chez plus d'un patient sur 1000 mais moins de 1 sur 100. Quand un effet indésirable est décrit comme "rare", cela signifie qu'il a été rapporté chez plus d'un patient sur 10 000 mais moins de 1 sur 1000 patients.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients prenant CIALIS étaient les maux de tête et les indigestions.

Les effets indésirables fréquents chez les patients prenant CIALIS incluent douleurs dorsales, douleurs musculaires, bouffées vasomotrices, congestion nasale, sensations vertigineuses, sensations de palpitation, douleurs abdominales et reflux.

Les effets indésirables peu fréquents sont les suivants : réactions allergiques (y compris éruptions cutanées et urticaire), vision trouble, œdème des paupières, douleurs oculaires, yeux rouges, augmentation de la sudation, saignements de nez, battements de cœur rapides, pression artérielle élevée ou basse et douleur thoracique. En cas de douleur thoracique survenant pendant ou après une activité sexuelle, vous NE devez PAS utiliser de dérivés nitrés, mais vous devez chercher immédiatement une assistance médicale.

Les effets indésirables rarement rapportés chez les patients prenant CIALIS sont des évanouissements, une migraine et un gonflement du visage.

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

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

Une perte ou une diminution de la vision, partielle, soudaine, temporaire ou permanente, d'un ou des deux yeux a été rarement rapportée.

Quelques effets indésirables additionnels ont été rapportés chez les hommes prenant du CIALIS et qui n'avaient pas été observés lors des essais cliniques et dont l'incidence est inconnue. Ces effets indésirables sont les suivants : des convulsions, des pertes transitoires de la mémoire, quelques troubles qui affectent le flux sanguin au niveau des yeux, des battements de cœur irréguliers et une angine de poitrine, des rashes cutanés importants et une mort subite d'origine cardiaque. Une baisse ou perte soudaine de l'audition a été rapportée.

Des effets ont été observés dans une espèce animale pouvant évoquer une altération de la fertilité. Des études ultérieures chez l'homme suggèrent que cet effet est peu probable dans l'espèce humaine, bien qu'une diminution de la concentration du sperme ait été rapportée chez quelques hommes.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## **5 COMMENT CONSERVER CIALIS**

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

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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité. Ne pas conserver à une température dépassant 25°C.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

### **Que contient CIALIS**

La substance active est le tadalafil. Chaque comprimé contient 5 mg de tadalafil.

Les autres composants sont:

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

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

**Qu'est ce que CIALIS et contenu de l'emballage extérieur**

CIALIS 5 mg se présente sous forme de comprimés pelliculés jaune clair. Ils sont en forme d'amande et portent l'inscription "C 5" sur une des faces.

CIALIS 5 mg existe sous forme de plaquette thermoformée contenant 14 ou 28 comprimés.

**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.**, Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, 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 61 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited. Eesti filiaal  
Tel: +372 6441100

**Ελλάδα**

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

**España**

Lilly, S.A.  
Tel: + 34 91 623 1732

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Simi: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited  
pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 7364000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**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) 8 737 88 00

**United Kingdom**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) : <http://www.ema.europa.eu/>

## NOTICE PATIENT : INFORMATION POUR L'UTILISATEUR

### CIALIS 10 mg comprimés pelliculés tadalafil

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

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

#### **Dans cette notice :**

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

#### **1. QU'EST-CE QUE CIALIS ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ**

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

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

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

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

##### **Ne prenez jamais CIALIS**

- si vous êtes allergique (hypersensible) au tadalafil ou à l'un des autres composants contenus dans CIALIS.
- si vous prenez des dérivés nitrés ou des donneurs de monoxyde d'azote comme le nitrite d'amyle sous quelque forme que se soit. Ce groupe de médicaments ("les dérivés nitrés") est utilisé dans le traitement des crises d'angine de poitrine ("douleurs thoraciques"). Il a été montré que CIALIS augmentait les effets de ces médicaments. Si vous prenez des dérivés nitrés sous n'importe quelle forme ou si vous avez des doutes, prévenez votre médecin.
- si vous avez une maladie cardiaque grave ou avez récemment eu une crise cardiaque.
- si vous avez récemment eu un accident vasculaire cérébral.
- si vous souffrez d'hypotension artérielle ou d'hypertension artérielle non contrôlée.
- si vous avez déjà présenté une perte de la vision due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), affection parfois décrite comme « accidents vasculaires oculaires ».

## **Faites attention**

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

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

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

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

En cas de diminution ou de perte soudaine de la vision, vous devez arrêter votre traitement par CIALIS et contacter immédiatement votre médecin.

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

## **Prise d'autres médicaments**

Indiquez toujours à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, car ils pourraient interagir.

Ceci est particulièrement important si vous suivez un traitement à base de dérivés nitrés, car vous ne devez pas prendre CIALIS si vous prenez ces médicaments.

Informez votre médecin si vous êtes traité par un alpha-bloquant, un médicament utilisé parfois pour traiter l'hypertension artérielle et l'hypertrophie de la prostate. Informez également votre médecin si vous êtes traité pour l'une de ces maladies ou si vous prenez d'autres médicaments pour traiter l'hypertension artérielle.

Si vous prenez un médicament inhibiteur de l'enzyme CYP3A4 (par exemple kétoconazole ou inhibiteurs de protéases pour le traitement du VIH) la fréquence des effets indésirables peut augmenter.

Ne prenez pas CIALIS en même temps que d'autres médicaments si votre médecin vous dit que vous ne devez pas le faire.

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

## **Aliments et boissons**

Vous pouvez prendre CIALIS pendant ou en dehors des repas.

Les informations sur les effets de l'alcool sont à la section 3.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

### **Informations importantes concernant certains composants de CIALIS**

CIALIS contient du lactose. Si votre médecin vous a prévenu que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

### **3. COMMENT PRENDRE CIALIS**

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

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

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

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

Vous ne devez PAS prendre CIALIS plus d'une fois par jour.

La prise de CIALIS 10 mg et 20 mg se fait avant toute activité sexuelle.

L'utilisation quotidienne prolongée de CIALIS 10 mg et 20 mg est déconseillée.

#### **Si vous avez pris plus de CIALIS que vous n'auriez dû :**

Prévenez votre médecin.

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

### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, CIALIS est susceptible d'être à l'origine d'effets indésirables, bien que tous les patients n'y soient pas sujets. Ces effets sont normalement légers à modérés.

Dans cette notice, quand un effet indésirable est décrit comme "très fréquent", cela signifie qu'il a été rapporté chez au moins un patient sur 10 prenant ce médicament. Quand un effet indésirable est décrit comme "fréquent", cela signifie qu'il a été rapporté chez plus d'un patient sur 100 mais moins de 1 sur 10. Quand un effet indésirable est décrit comme "peu fréquent", cela signifie qu'il a été rapporté chez plus d'un patient sur 1000 mais moins de 1 sur 100. Quand un effet indésirable est décrit comme "rare", cela signifie qu'il a été rapporté chez plus d'un patient sur 10 000 mais moins de 1 sur 1000 patients.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients prenant CIALIS étaient les maux de tête et les indigestions.

Les effets indésirables fréquents chez les patients prenant CIALIS incluent douleurs dorsales, douleurs musculaires, bouffées vasomotrices, congestion nasale, sensations vertigineuses, sensations de palpitation, douleurs abdominales et reflux.

Les effets indésirables peu fréquents sont les suivants : réactions allergiques (y compris éruptions cutanées et urticaire), vision trouble, œdème des paupières, douleurs oculaires, yeux rouges, augmentation de la sudation, saignements de nez, battements de cœur rapides, pression artérielle élevée ou basse et douleur thoracique. En cas de douleur thoracique survenant pendant ou après une activité sexuelle, vous NE devez PAS utiliser de dérivés nitrés, mais vous devez chercher immédiatement une assistance médicale.

Les effets indésirables rarement rapportés chez les patients prenant CIALIS sont des évanouissements, une migraine et un gonflement du visage.

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

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

Une perte ou une diminution de la vision, partielle, soudaine, temporaire ou permanente, d'un ou des deux yeux a été rarement rapportée.

Quelques effets indésirables additionnels ont été rapportés chez les hommes prenant du CIALIS et qui n'avaient pas été observés lors des essais cliniques et dont l'incidence est inconnue. Ces effets indésirables sont les suivants : des convulsions, des pertes transitoires de la mémoire, quelques troubles qui affectent le flux sanguin au niveau des yeux, des battements de cœur irréguliers et une angine de poitrine, des rashes cutanés importants et une mort subite d'origine cardiaque. Une baisse ou perte soudaine de l'audition a été rapportée.

Des effets ont été observés dans une espèce animale pouvant évoquer une altération de la fertilité. Des études ultérieures chez l'homme suggèrent que cet effet est peu probable dans l'espèce humaine, bien qu'une diminution de la concentration du sperme ait été rapportée chez quelques hommes.

Si l'un de ces effets indésirables devenait sérieux ou si vous remarquez d'autres effets indésirables non mentionnés dans la notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## **5 COMMENT CONSERVER CIALIS**

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

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

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement

## **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

**Que contient CIALIS**

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

Les autres composants sont:

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

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

**A quoi ressemble CIALIS et contenu de l'emballage**

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

CIALIS 10 mg est disponible sous forme de plaquettes thermoformées contenant 4 comprimés.

**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.**, Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, 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 61 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited. Eesti filiaal  
Tel: +3726441100

**Ελλάδα**

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

**España**

Lilly, S.A.  
Tel: + 34 91 623 1732

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Simi: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**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 (2) 59224 111

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 7364000

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) : <http://www.ema.europa.eu/>

## NOTICE PATIENT : INFORMATION POUR L'UTILISATEUR

### CIALIS 20 mg comprimés pelliculés tadalafil

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

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

#### **Dans cette notice :**

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

#### **1. QU'EST-CE QUE CIALIS ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ**

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

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

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

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

##### **Ne prenez jamais CIALIS**

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

- si vous avez déjà présenté une perte de la vision due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), affection parfois décrite comme « accidents vasculaires oculaires ».

### **Faites attention**

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

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

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

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

En cas de diminution ou de perte soudaine de la vision, vous devez arrêter votre traitement par CIALIS et contacter immédiatement votre médecin.

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

### **Prise d'autres médicaments**

Indiquez toujours à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, car ils pourraient interagir.

Ceci est particulièrement important si vous suivez un traitement à base de dérivés nitrés, car vous ne devez pas prendre CIALIS si vous prenez ces médicaments.

Informez votre médecin si vous êtes traité par un alpha-bloquant, un médicament utilisé parfois pour traiter l'hypertension artérielle et l'hypertrophie de la prostate. Informez également votre médecin si vous êtes traité pour l'une de ces maladies ou si vous prenez d'autres médicaments pour traiter l'hypertension artérielle.

Si vous prenez un médicament inhibiteur de l'enzyme CYP3A4 (par exemple kétoconazole ou inhibiteurs de protéases pour le traitement du VIH) la fréquence des effets indésirables peut augmenter.

Ne prenez pas CIALIS en même temps que d'autres médicaments si votre médecin vous dit que vous ne devez pas le faire.

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

### **Aliments et boissons**

Vous pouvez prendre CIALIS pendant ou en dehors des repas.

Les informations sur les effets de l'alcool sont à la section 3.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

### **Informations importantes concernant certains composants de CIALIS**

CIALIS contient du lactose. Si votre médecin vous a prévenu que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament

## **3. COMMENT PRENDRE CIALIS**

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

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

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

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

Vous ne devez PAS prendre CIALIS plus d'une fois par jour.

La prise de CIALIS 10 mg et 20 mg se fait avant toute activité sexuelle.

L'utilisation quotidienne prolongée de CIALIS 10 mg et 20 mg est déconseillée.

### **Si vous avez pris plus de CIALIS que vous n'auriez dû :**

Prévenez votre médecin.

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

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS**

Comme tous les médicaments, CIALIS est susceptible d'être à l'origine d'effets indésirables, bien que tous les patients n'y soient pas sujets. Ces effets sont normalement légers à modérés.

Dans cette notice, quand un effet indésirable est décrit comme "très fréquent", cela signifie qu'il a été rapporté chez au moins un patient sur 10 prenant ce médicament. Quand un effet indésirable est décrit comme "fréquent", cela signifie qu'il a été rapporté chez plus d'un patient sur 100 mais moins de 1 sur 10. Quand un effet indésirable est décrit comme "peu fréquent", cela signifie qu'il a été rapporté chez plus d'un patient sur 1000 mais moins de 1 sur 100. Quand un effet indésirable est décrit comme "rare", cela signifie qu'il a été rapporté chez plus d'un patient sur 10 000 mais moins de 1 sur 1000 patients.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients prenant CIALIS étaient les maux de tête et les indigestions.

Les effets indésirables fréquents chez les patients prenant CIALIS incluent douleurs dorsales, douleurs musculaires, bouffées vasomotrices, congestion nasale, sensations vertigineuses, sensations de palpitation, douleurs abdominales et reflux.

Les effets indésirables peu fréquents sont les suivants : réactions allergiques (y compris éruptions cutanées et urticaire), vision trouble, œdème des paupières, douleurs oculaires, yeux rouges, augmentation de la sudation, saignements de nez, battements de cœur rapides, pression artérielle élevée ou basse et douleur thoracique. En cas de douleur thoracique survenant pendant ou après une activité sexuelle, vous NE devez PAS utiliser de dérivés nitrés, mais vous devez chercher immédiatement une assistance médicale.

Les effets indésirables rarement rapportés chez les patients prenant CIALIS sont des évanouissements, une migraine et un gonflement du visage.

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

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

Une perte ou une diminution de la vision, partielle, soudaine, temporaire ou permanente, d'un ou des deux yeux a été rarement rapportée.

Quelques effets indésirables additionnels ont été rapportés chez les hommes prenant du CIALIS et qui n'avaient pas été observés lors des essais cliniques et dont l'incidence est inconnue. Ces effets indésirables sont les suivants : des convulsions, des pertes transitoires de la mémoire, quelques troubles qui affectent le flux sanguin au niveau des yeux, des battements de cœur irréguliers et une angine de poitrine, des rashes cutanés importants et une mort subite d'origine cardiaque. Une baisse ou perte soudaine de l'audition a été rapportée.

Des effets ont été observés dans une espèce animale pouvant évoquer une altération de la fertilité. Des études ultérieures chez l'homme suggèrent que cet effet est peu probable dans l'espèce humaine, bien qu'une diminution de la concentration du sperme ait été rapportée chez quelques hommes.

Si l'un de ces effets indésirables devenait sérieux ou si vous remarquez d'autres effets indésirables non mentionnés dans la notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## **5 COMMENT CONSERVER CIALIS**

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

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

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement

## **6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

### **Que contient CIALIS**

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.

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

### **A quoi ressemble CIALIS et contenu de l'emballage**

CIALIS 20 mg se présente sous forme de comprimés pelliculés jaunes. Ils sont en forme d'amande et portent l'inscription "C 20" sur une des faces.

CIALIS 20 mg est disponible sous forme de plaquettes thermoformées contenant 2, 4, 8 ou 12 comprimés. Toutes les présentations ne sont pas obligatoirement disponibles dans tous les pays.

### **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.**, Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, 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 61 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited. Eesti filiaal  
Tel: +3726441100

**Ελλάδα**

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

**España**

Lilly, S.A.  
Tel: + 34 91 623 1732

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Simi: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**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 (2) 59224 111

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Sverige**

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

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 7364000

**United Kingdom**

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

**Lietuva**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) : <http://www.ema.europa.eu/>