

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Talmanco 20 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de tadalafil.

Excipient à effet notoire

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

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

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

Population pédiatrique

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Adultes

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

Population pédiatrique âgée de 2 ans à 17 ans

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

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

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

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

Retard de prise, dose oubliée ou vomissement

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

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

Populations particulières

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale

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

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

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

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

Insuffisance hépatique

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

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

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

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

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

Population pédiatrique âgée de moins de 2 ans

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

Mode d'administration

Voie orale.

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

4.3 Contre-indications

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

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

Hypotension sévère (< 90/50 mmHg).

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

L'administration concomitante d'inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5), tels que le tadalafil, avec les stimulateurs de la guanylate cyclase, tels que le riociguat, est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension symptomatique (voir rubrique 4.5).

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Atteintes cardiovasculaires

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

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

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

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

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

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

Atteintes ophtalmiques

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

Diminution ou perte soudaine de l'audition

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

Insuffisances rénale et hépatique

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

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

Priapisme et malformation anatomique du pénis

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

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

Utilisation avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4

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

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

Traitements de la dysfonction érectile

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

Prostacycline et analogues

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

Bosentan

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

Excipients aux effets connus

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

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

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

Effets d'autres médicaments sur le tadalafil

Inhibiteurs du cytochrome P450

Antifongiques azolés (ex. le kétoconazole)

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

Antiprotéases (ex. le ritonavir)

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

Inducteurs du cytochrome P450

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

Le bosentan (125 mg deux fois par jour), un substrat des CYP2C9 et CYP3A4 et inducteur modéré des CYP3A4, CYP2C9 et potentiellement du CYP2C19, a réduit l'exposition systémique au tadalafil (40 mg une fois par jour) de 42 % et la C_{max} de 27 % lors de l'administration concomitante en doses

répétées. L'efficacité du tadalafil chez les patients déjà traités par bosentan n'a pas été démontrée de façon concluante (voir rubriques 4.4 et 5.1). Le tadalafil n'a pas modifié l'exposition (AUC et $C_{\max}$) du bosentan ou de ses métabolites.

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

Antibiotiques (ex. la rifampicine)

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

Effets du tadalafil sur d'autres médicaments

Dérivés nitrés

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

Antihypertenseurs (y compris les inhibiteurs calciques)

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

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

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

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

Riociguat

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

Substrats du CYP1A2 (ex. la théophylline)

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

Substrats du CYP2C9 (ex. la warfarine-R)

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

Acide acétylsalicylique

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

Substrats des glycoprotéines P (ex. la digoxine)

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

Contraceptifs oraux

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

Terbutaline

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

Alcool

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

Population pédiatrique

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

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

Tableau des effets indésirables

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

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

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée ¹
<i>Affections du système immunitaire</i>				
	Réactions d'hypersensibilité ⁵			Œdème de Quincke

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée ¹
<i>Affections du système nerveux</i>				
Céphalées ⁶	Syncope, Migraine ⁵	Convulsions ⁵ , Amnésie transitoire ⁵		Accident vasculaire cérébral ² (y compris événements hémorragiques)
<i>Affections oculaires</i>				
	Vision trouble			Neuropathie optique ischémique antérieure non- artéritique (NOIAN), Occlusion vasculaire rétinienne, Anomalie du champ visuel, Choriorétinopathie séreuse centrale
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>				
		Acouphènes		Perte soudaine de l'audition
<i>Affections cardiaques</i>				
	Palpitations ^{2,5}	Mort subite d'origine cardiaque ^{2,5} , Tachycardie ^{2,5}		Angor instable, Arythmie ventriculaire, Infarctus du myocarde ²
<i>Affections vasculaires</i>				
Bouffées vasomotrices	Hypotension	Hypertension		
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>				
Inflammation du nasopharynx (notamment congestion nasale, congestion des sinus et rhinite)	Epistaxis			
<i>Affections gastro-intestinales</i>				
Nausées, Dyspepsie (notamment douleur/inconfort abdominal ³)	Vomissements, Reflux gastro- œsophagien			
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>				
	Rash	Urticaire ⁵ , Hyperhydrose (transpiration excessive) ⁵		Syndrome de Stevens- Johnson, Dermatite exfoliative
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>				
Myalgies, Douleurs dorsales, Douleurs des membres (y compris sensation d'inconfort au niveau des membres)				
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>				
		Hématurie		
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>				
	Augmentation des saignements utérins ⁴	Priapisme ⁵ , Hémorragie pénienne, Hémospémie		Erections prolongées
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>				
	Œdème facial, Douleur thoracique ²			

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

- ² La plupart des patients chez lesquels ces événements ont été rapportés présentaient des facteurs de risque cardiovasculaires préexistants.
- ³ Les termes MedDRA (version actuelle) inclus sont inconfort abdominal, douleur abdominale, douleur abdominale basse (hypogastrie), douleur abdominale haute (épigastrie) et inconfort gastrique.
- ⁴ Les termes cliniques non-MedDRA pour inclure les saignements menstruels anormaux/excessifs sont ménorragie, métrorragie, ménométrorragie ou hémorragie vaginale.
- ⁵ Les effets indésirables inclus dans le tableau résultent des données issues de l'utilisation du tadalafil dans le traitement des troubles de la fonction érectile lors de la surveillance depuis la mise sur le marché ou au cours des essais cliniques ; et en outre, les fréquences estimées sont basées sur seulement 1 ou 2 patients ayant subi l'effet indésirable dans l'étude pivot contrôlée versus placebo du tadalafil.
- ⁶ Les céphalées étaient l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté. Les céphalées peuvent apparaître en début du traitement ; et diminuer au cours du temps même si le traitement est poursuivi.

Population pédiatrique

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

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

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

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

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

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

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

de 12,0 % (≥ 3 patients) comprenant hypertension pulmonaire (3,6 %), insuffisance cardiaque (1,5 %) et pneumonie (0,8 %). Seize décès (4,1 %) ont été rapportés. Aucun des décès n'était lié au tadalafil.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

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

Efficacité et sécurité cliniques

Adultes présentant une hypertension artérielle pulmonaire

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

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

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

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

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

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

Traitement à long-terme

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

parcourue en 6 minutes et le niveau de la classe fonctionnelle OMS apparaissent stables chez les patients traités par tadalafil pendant 1 an.

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

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

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

Population pédiatrique

Population pédiatrique présentant une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

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

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

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

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

Il n'y a pas eu de cas confirmé d'aggravation clinique dans les deux groupes de traitement pendant la période 1. La proportion de patients avec amélioration de la classe fonctionnelle selon la classification de l'OMS entre l'état initial et la semaine 24 a été de 40 % dans le groupe tadalafil contre 20 % dans le groupe placebo. De plus, une tendance en faveur d'une efficacité potentielle dans le groupe tadalafil par rapport au groupe placebo a aussi été observée sur les mesures comme le NT-Pro-BNP (différence entre les traitements : -127,4, IC 95 %, -247,05 à -7,80), les paramètres échocardiographiques (TAPSE : différence entre les traitements 0,43, IC 95 %, 0,14 à 0,71 ; index d'éjection du ventricule gauche en systole : différence entre les traitements -0,40, IC 95 %, -0,87 à 0,07 ; index d'éjection du ventricule gauche en diastole : différence entre les traitements -0,17, IC 95 %, -0,43 à 0,09 ; épanchement péricardique (2 cas rapportés dans le groupe placebo et aucun dans le groupe tadalafil)) et l'échelle CGI-I (amélioration dans le groupe tadalafil 64,3 %, dans le groupe placebo 46,7 %).

Données de l'extension à long terme

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

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

Effets pharmacodynamiques chez les enfants < 6 ans

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

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

Myopathie de Duchenne

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les études pharmacocinétiques ont révélé que les comprimés et la suspension buvable de tadalafil sont bioéquivalents sur la base de l'ASC(0- ∞) à jeun. Le t_{max} de la suspension buvable survient environ 1 heure après celui des comprimés, cependant la différence n'a pas été considérée comme cliniquement

pertinente. Alors que les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture, la suspension buvable doit être prise à jeun au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas.

Absorption

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

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

Distribution

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

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

Biotransformation

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

Élimination

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

Linéarité/non-linéarité

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

Pharmacocinétique de la population de l'indication

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

tadalafil est plus faible chez les patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire que chez les volontaires sains.

Populations particulières

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

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

L'élimination du tadalafil par hémodialyse est très faible.

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

Insuffisance hépatique

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

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

Patients diabétiques

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

Race (ethnie)

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

Sexe

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

Population pédiatrique

Au vu des données obtenues pour 36 patients pédiatriques présentant une HTAP âgés de 2 à < 18 ans, le poids corporel n'a pas eu d'impact sur la clairance du tadalafil. Les valeurs d'ASC dans tous les groupes de poids pédiatriques sont similaires à celles obtenues chez les patients adultes à la même dose. Il a été montré que le poids corporel est prédictif du pic d'exposition chez les enfants. De ce fait, la dose est de 20 mg par jour pour les patients pédiatriques âgés de ≥ 2 ans et pesant < 40 kg et la

C_{max} devrait être similaire à celle des patients pédiatriques pesant ≥ 40 kg prenant 40 mg par jour. Le T_{max} avec la forme comprimé a été estimé à environ 4 heures indépendamment du poids corporel. D'après les estimations, les valeurs de demi-vie du tadalafil vont de 13,6 à 24,2 heures, pour une plage de 10 à 80 kg de poids corporel ; il n'y a pas eu de différences cliniquement pertinentes.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Povidone (K-25)
Laurylsulfate de sodium
Poloxamère 188
Lactose anhydre
Cellulose microcristalline (PH 101)
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Lactose monohydraté
Hypromellose (2910/15 mPa·s) (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Triacétine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d’élimination

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

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

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

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

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

Date de première autorisation : 09 janvier 2017
Date du dernier renouvellement : 09 Novembre 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

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

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Hongrie

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Allemagne

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

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

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Talmanco 20 mg, comprimés pelliculés
tadalafil

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

Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg de tadalafil.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

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

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Talmanco 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Talmanco 20 mg, comprimés pelliculés
tadalafil

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

Viatis Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Talmanco 20 mg, comprimés pelliculés tadalafil

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

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

Que contient cette notice ?:

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

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

Talmanco contient une substance active, le tadalafil.

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

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

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

Ne prenez jamais Talmanco :

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament si vous avez :

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

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

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

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Talmanco

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

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

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

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

Talmanco avec de l'alcool

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

Grossesse, allaitement et fertilité

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

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

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Talmanco contient du lactose et du sodium

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

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

3. Comment prendre Talmanco

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

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

Hypertension artérielle pulmonaire chez l'adulte

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

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

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

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

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

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

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

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

Si vous oubliez de prendre Talmanco

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

Si vous arrêtez de prendre Talmanco

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

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

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- réactions allergiques y compris éruptions cutanées.
- douleur dans la poitrine – n'utilisez pas de dérivés nitrés, mais consultez immédiatement votre médecin.

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- priapisme, une érection prolongée et parfois douloureuse après la prise de ce médicament. Si vous avez une telle érection qui persiste de manière continue pendant plus de 4 heures, contactez immédiatement un médecin.

Rare (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- perte soudaine de la vision.

Fréquence indéterminée (ne peut être déterminée sur la base des données disponibles)

- vision centrale déformée, altérée, floue ou diminution soudaine de la vision.

D'autres effets indésirables ont été rapportés :

Très fréquent (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- maux de tête ;
- bouffée congestive, congestion nasale et congestion des sinus (nez bouché) ;
- nausées, indigestion (y compris douleur abdominale ou gêne abdominale) ;
- douleurs musculaires, douleur dans le dos et dans les extrémités (notamment gêne dans les membres).

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

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

Peu fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- convulsions ;
- pertes transitoires de la mémoire ;
- urticaire ;
- augmentation de la transpiration ;

- saignements du pénis ;
- présence de sang dans le sperme et/ou dans les urines ;
- pression sanguine élevée ;
- battements de cœur rapides ;
- mort subite d'origine cardiaque ;
- bourdonnement des oreilles.

Les inhibiteurs de la PDE5 sont également utilisés pour le traitement de la dysfonction érectile chez les hommes. Certains effets indésirables ont été **rarement** rapportés (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

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

Certains effets indésirables ont été rapportés chez les hommes prenant du tadalafil dans le traitement de la dysfonction érectile. Ces événements n'avaient pas été observés lors des essais cliniques dans l'hypertension artérielle pulmonaire et la fréquence est donc **indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

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

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

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

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

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Talmanco

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

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Talmanco

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

Comment se présente Talmanco et contenu de l'emballage extérieur

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

Fabricants

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1
Komárom, 2900
Hongrie

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Allemagne

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

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55400

Luxembourg/Luxemburg

Viartis
Tél/Tel: +32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Danmark

Viatriis ApS

Tlf: + 45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatriis OÜ

Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: +34 900 102 712

France

Substipharma

Tél: +33 1 43181300

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Irlande

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: +39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA

Tel: +371 676 055 80

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft.

Tel.: +36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: +356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatriis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: +351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: +386 1 236 31 80

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB

Tel: +46 (0) 8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

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

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