

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

13 septembre 2017

*tadalafil***NANDIKTOR 2,5 mg, comprimé pelliculé**

B/28 comprimés (CIP : 34009 300 920 5 7)

B/84 comprimés (CIP : 34009 550 325 0 2)

NANDIKTOR 5 mg, comprimé pelliculé

B/28 comprimés (CIP : 34009 300 920 7 1)

B/84 comprimés (CIP : 34009 300 920 9 5)

NANDIKTOR 10 mg, comprimé pelliculé

B/4 comprimés (CIP : 34009 300 921 0 1)

B/8 comprimés (CIP : 34009 300 921 1 8)

NANDIKTOR 20 mg, comprimé pelliculé

B/4 comprimés (CIP : 34009 300 921 3 2)

B/8 comprimés (CIP : 34009 300 921 5 6)

B/12 comprimés (CIP : 34009 300 921 7 0)

Laboratoire NEXMED PHARMA

Code ATC	G04BE08 (Médicament utilisé dans les troubles de l'érection)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	NANDIKTOR 2,5 mg, 5 mg, 10mg et 20 mg : « Traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte. Une stimulation sexuelle est requise pour que NANDIKTOR soit efficace. NANDIKTOR n'est pas indiqué chez la femme. »

SMR	<p>Important uniquement chez les hommes adultes ayant des troubles de l'érection liés à l'une des pathologies suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neuropathie diabétique, - Para ou tétraplégie, - Séquelles d'acte chirurgical (prostatectomie, cystectomie totale et exérèse colorectale) ou de la radiothérapie abdomino-pelvienne, - Sclérose en plaques, - Séquelles de priapisme, - Séquelles de la chirurgie vasculaire (anévrisme de l'aorte), - Traumatismes du bassin compliqués de troubles urinaires. <p>et chez ceux ayant un trouble de l'érection dû à un traitement au long cours par un antipsychotique.</p> <p>Dans les autres situations de l'AMM : insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.</p>
ASMR	Ces spécialités sont des génériques qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux princeps.
ISP	NANDIKTOR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle des patients ayant des troubles de la fonction érectile.
Place dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1^{ère} intention.
Recommandations	Médicament d'exception.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 13 avril 2017
Condition de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2017 G Système génito-urinaire et hormone sexuelle G04 Médicaments urologiques G04B Autres médicaments urologiques, antispasmodiques inclus G04BE Médicaments utilisés dans les troubles de l'érection G04BE08 tadalafil

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande de prise en charge en ville et à l'hôpital des spécialités NANDIKTOR 2,5, 5, 10 et 20 mg, comprimés pelliculés qui sont des génériques des spécialités CIALIS 2,5, 5, 10 et 20 mg, comprimés.

NANDIKTOR a l'AMM chez l'homme dans le traitement des troubles de l'érection ; néanmoins la demande d'inscription concerne uniquement les hommes adultes ayant des troubles de l'érection dus à une atteinte organique définie et grave dans les situations suivantes :

- Neuropathie diabétique,
- Para ou tétraplégie,
- Séquelles d'acte chirurgical (prostatectomie, cystectomie totale et exérèse colorectale) ou de la radiothérapie abdomino-pelvienne,
- Sclérose en plaques,
- Séquelles de priapisme,
- Séquelles de la chirurgie vasculaire (anévrisme de l'aorte),
- Traumatismes du bassin compliqués de troubles urinaires,

ainsi que ceux ayant un trouble de l'érection dû à un traitement au long cours par un antipsychotique.

Bien que NANDIKTOR soit un générique de CIALIS, la demande d'examen se justifie par l'absence de prise en charge par la collectivité nationale des spécialités CIALIS et par le fait que le dernier avis de la Commission rendu pour CIALIS date du 02 mars 2005. Dans cet avis, la Commission avait accordé un SMR important chez les hommes adultes ayant des troubles de l'érection dus à une atteinte organique définie et grave. Aucun niveau d'ASMR n'avait été précisé « par rapport au sildénafil (VIAGRA) et au vardénafil (LEVITRA) dans le traitement de la dysfonction érectile. »

La Commission a aussi examiné la demande d'inscription dans cette indication pour deux autres spécialités de la même classe pharmacothérapeutique (IPDE-5), l'une à base de sildénafil (VIAGRA) et l'autre à base de vardénafil (LEVITRA). Elle a conclu à un SMR important pour les deux spécialités. Aucun niveau d'ASMR n'avait été précisé « en l'absence de données comparatives dans les pathologies retenues pour la demande d'inscription » pour VIAGRA et une ASMR V par rapport au sildénafil a été attribué à LEVITRA chez les hommes adultes ayant des troubles de l'érection dus à une atteinte organique définie et grave.

NANDIKTOR 5 mg dispose également d'une indication dans le traitement des signes et symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate chez l'homme adulte tout comme le princeps

CIALIS 5mg. Aucune prise en charge n'est sollicitée sachant que le princeps n'a jamais été évalué dans cette seconde indication.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

NANDIKTOR 2,5 mg, 10mg et 20 mg :

- « **Traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte. Une stimulation sexuelle est requise pour que le NANDIKTOR soit efficace. NANDIKTOR n'est pas indiqué chez la femme.** »

NANDIKTOR 5 mg :

- « **Traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte. Une stimulation sexuelle est requise pour que le NANDIKTOR soit efficace dans le traitement de la dysfonction érectile.**
- Traitement des signes et symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate chez l'homme adulte.

NANDIKTOR n'est pas indiqué chez la femme. »

04 POSOLOGIE

« D'une manière générale, la dose recommandée de NANDIKTOR 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. NANDIKTOR 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 qui prévoient un usage fréquent de NANDIKTOR (au moins deux fois par semaine), la prise d'un comprimé par jour, avec des doses plus faibles de NANDIKTOR 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 en prise quotidienne, approximativement au même moment de la journée. La dose peut être réduite à 2,5 mg en prise quotidienne, en fonction de la tolérance individuelle.

Le choix de la posologie quotidienne doit être réévalué périodiquement. »

La dysfonction érectile est un symptôme défini par l'incapacité persistante ou récurrente (≥ 3 mois) à obtenir ou maintenir une érection du pénis permettant d'avoir un rapport sexuel satisfaisant.

Les causes médicales sous-jacentes d'un dysfonctionnement érectile doivent être diagnostiquées et traitées avant d'envisager l'instauration d'un traitement pharmacologique. Lors de la prise en charge de patients se plaignant de dysfonction érectile, il faut être vigilant à ne pas médicaliser inutilement ou de façon excessive le problème et surtout ne pas recourir, sans raison fondée, à des moyens pharmacologiques. Ceux-ci sont, en particulier, déconseillés lorsque des facteurs psychologiques et relationnels jouent un rôle prépondérant dans la genèse et le maintien des troubles de l'érection (troubles érectiles « symptôme » d'un problème psychologique ou psychiatrique¹).

Lors des précédentes évaluations, la Commission a proposé un classement des patients souffrant de dysfonction érectile en 3 groupes. Un premier groupe de patients (considéré comme minoritaire) pour lesquels les troubles de l'érection sont très probablement liés de manière causale à une atteinte organique définie et grave : paraplégie et tétraplégie quelle qu'en soit la cause ; suites de traumatisme grave du bassin compliqué de troubles urinaires ; séquelles de chirurgie (anévrisme de l'aorte, cancer de la prostate, de la vessie et du rectum) ou de radiothérapie abdominopelvienne ; séquelles de priapisme. Un second groupe chez lesquels les liens de causalité entre l'atteinte organique et les troubles de l'érection ne peuvent être établis avec certitude et chez lesquels des facteurs psychologiques et relationnels peuvent intervenir de façon marquée, parmi lesquels : sclérose en plaques et diabète. Chez le patient diabétique, l'existence clinique d'une neuropathie doit être évaluée.

Les patients les plus susceptibles d'avoir une neuropathie sont ceux ayant un diabète de type I évoluant depuis 20 ans ou plus et ceux ayant un diabète de type II évoluant depuis plus de 5 ans chez des patients âgés de plus de 50 ans et un risque vasculaire. Un groupe de patients chez lesquels aucune organicité ne peut être décelée et chez lesquels les facteurs psychologiques et relationnels sont prépondérants dans la genèse et le maintien des troubles de l'érection. La Commission a recommandé la prise en charge des traitements pharmacologiques uniquement chez les hommes adultes ayant des troubles de l'érection dus à une atteinte organique définie et grave dans les situations suivantes : neuropathie diabétique, para ou tétraplégie, séquelles d'acte chirurgical (anévrisme de l'aorte, prostatectomie, cystectomie totale et exérèse colorectale) ou de la radiothérapie abdomino-pelvienne, sclérose en plaques, séquelles de priapisme, traumatismes du bassin compliqués de troubles urinaires et chez les patients ayant un trouble de l'érection dû à un traitement au long cours par un antipsychotique.²

Lorsqu'un traitement pharmacologique est envisagé, il fait appel en 1^{ère} intention aux médicaments de la classe des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE-5). L'alprostadil (en crème, par voie intracaverneuse ou en bâton pour usage urétral) est un médicament de 2^{ème} intention. Les alternatives non médicamenteuses comprennent des dispositifs médicaux (dispositif VACUUM) et la chirurgie pour pose d'une prothèse ou d'implant pénien notamment. Le besoin est donc déjà couvert.

¹ Cf. Avis de la Commission du 02/03/2005 pour les spécialités CIALIS

² Cf. Avis de la Commission du 08/02/2017 pour les spécialités CETINOR

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui/non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge oui/non
Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE-5)						
VIAGRA (sildénafil) <i>Pfizer</i>	Oui	Chez les hommes adultes présentant des troubles de l'érection, ce qui correspond à l'incapacité d'obtenir ou de maintenir une érection du pénis suffisante pour une activité sexuelle satisfaisante. Une stimulation sexuelle est requise pour que Viagra soit efficace.	06/12/2000	Important	Non quantifié	Non
LEVITRA (vardénafil) <i>Bayer Santé</i>	Oui	Traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte.	07/05/2003	Important	ASMR V par rapport au sildénafil (VIAGRA et génériques) comparateur non remboursé.	Non
CIALIS (tadalafil) <i>Lilly</i>	Oui	Traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte.	02/03/2005	Important	ASMR V par rapport au sildénafil (VIAGRA) et au vardénafil (LEVITRA).	Non
SPEDRA (avanafil) <i>Menarini</i>	Oui	Traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte.	Non évalué	Non évalué	Non évalué	Non
CETINOR (sildénafil) <i>Nexmed</i>	Oui	Traitement des troubles de l'érection	08/02/2017	Important	ASMR V par rapport au princeps	Décision en cours
Alprostadil (analogue de la prostaglandine E1)						
CAVERJECT (alprostadil) <i>Pfizer</i>	Non	Induction pharmacologique de l'érection.	19/03/2014	Modéré	ASMR V	Oui (Remb Soc 30%)*
CAVERJECT DUAL (alprostadil) <i>Pfizer</i>	Non	CAVERJECTDUAL est indiqué chez l'homme adulte dans le traitement symptomatique de l'insuffisance érectile d'origine neurogène, vasculaire, psychogène ou mixte. CAVERJECTDUAL peut être utilisé en complément d'autres tests pour établir le diagnostic de l'insuffisance érectile.	19/03/2014	Modéré	ASMR V	Oui

VITAROS (alprostadil) <i>Majorelle</i>	Non	Chez les hommes à partir de 18 ans, traitement de la dysfonction érectile, définie par l'incapacité à atteindre ou à maintenir une érection suffisante du pénis pour permettre une performance sexuelle satisfaisante.	18/03/ 2015	Faible	ASMR V	Oui (Remb Soc 15%)*
EDEX (alprostadil) <i>UCB Pharma</i>	Non	Induction pharmacologique de l'érection.	06/07/ 2016	Modéré	ASMR V	Oui (Remb Soc 30%)*
MUSE (alprostadil) <i>Meda Pharma</i>	Non	Induction pharmacologique de l'érection.	Néant	Non évalué	Non évalué	NR

* : classe pharmaco-thérapeutique, * uniquement dans certaines populations pour lesquelles les troubles de l'érection sont très probablement liés de manière causale à une atteinte organique définie et grave : neuropathie diabétique avérée, para- et tétraplégie, séquelles de chirurgie (anévrisme de l'aorte, prostatectomie radicale, cystectomie totale et exérèse colorectale) ou de la radiothérapie abdomino-pelvienne, sclérose en plaques, séquelles de priapisme, et traumatismes du bassin compliqués de troubles urinaires, NR : non remboursé.

06.2 Compareurs non médicamenteux

Dispositif médical

Dispositif VACUUM

Ce dispositif médical permet une érection passive du fait de la dépression induite par une pompe à vide reliée à un cylindre dans lequel est placée la verge. Le remplissage sanguin obtenu est maintenu en place grâce à un anneau élastique compressif placé à la base du pénis. L'appareil n'est pas remboursable.

Divers : anneau permettant un blocage du retour veineux et une tumescence de la verge. Non pris en charge.

Traitements chirurgicaux

Chirurgie artérielle indiquée dans des circonstances exceptionnelles (traumatisme chez le sujet jeune).

Prothèses (semi-rigides, souples, gonflables en deux ou trois parties).

Implants péniers mis en place chirurgicale dans chaque corps caverneux (érection mécanique). Les implants péniers sont inscrits sur la LPPR en ligne générique dénommée « Urogénital, implant pénien expansible par un mécanisme hydraulique » n°3174580.

► **Conclusion**

Les compareurs cliniquement pertinents sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus, en particulier les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

En Europe, les génériques de CIALIS ne sont pas disponibles.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les spécialités NANDIKTOR 10 mg et 20 mg en prise à la demande et 2,5 et 5mg en prise quotidienne ont obtenu une AMM par procédure nationale sous le statut de médicament générique du princeps CIALIS le 13 avril 2017. Leur évaluation clinique ne repose que sur la démonstration de la bioéquivalence par rapport aux spécialités princeps à base de tadalafil (CIALIS). Les données cliniques d'efficacité et de tolérance présentées par le laboratoire sont issues de la bibliographie internationale.

La demande d'inscription de NANDIKTOR ne concernant que les sous-populations de patients ayant un trouble de l'érection telles que définies pour les autres spécialités à base d'un IPDE-5 déjà examinées par la Commission, seules les données cliniques d'efficacité en rapport avec ces situations sont prises en compte.

De plus, deux études ne sont pas prises en compte pour les raisons suivantes car elles ne permettent pas d'apprécier la quantité d'effet du tadalafil :

- une étude³ comparative, randomisée, cross-over, ouverte chez 762 patients diabétiques qui a comparé l'efficacité et la tolérance du tadalafil 20mg administré selon deux modalités : en prise à la demande ou en prise programmée (3 fois par semaine) pendant 12 semaines.
- une étude⁴ randomisée a comparé l'efficacité et les effets indésirables du tadalafil selon deux modalités chez 52 patients atteints de cancer de la prostate et précédemment traités par radiothérapie : en prise à la demande (20 mg) ou en prise quotidienne (5 mg).

08.1 Efficacité

▸ Etudes comparatives, randomisées, tadalafil versus placebo

Rappel des données comparatives versus placebo déjà examinées par la Commission pour la spécialité CIALIS⁵

Les critères principaux d'efficacité ont été la mesure de la variation moyenne entre l'inclusion et la fin d'étude du score IIEF (International Index of Erectile Function) ainsi que le pourcentage de réponses positives aux questions 2 et 3 du questionnaire SEP (Sexual Encounter Profil).

Dans les essais cliniques versés à l'AMM, le tadalafil a été administré à 2531 patients âgés d'au moins 18 ans. « Concernant la méta analyse dans la population générale, les résultats de ces 11 études réalisées pendant 12 semaines chez 2 102 patients ont montré l'efficacité du tadalafil aux posologies de 10 et 20 mg/j, par rapport au placebo, dans le traitement de la DE à étiologies

³ Buvat, Jacques, Hermann Van Ahlen, Henry Schmitt, Melanie Chan, Christine Kuepfer, et Lucio Varanese. 2006. « Efficacy and Safety of Two Dosing Regimens of Tadalafil and Patterns of Sexual Activity in Men with Diabetes Mellitus and Erectile Dysfunction: Scheduled Use vs. On-Demand Regimen Evaluation (SURE) Study in 14 European Countries ». The Journal of Sexual Medicine 3 (3): 512-20. doi:10.1111/j.1743-6109.2006.00249.x.

⁴ Ricardi, Umberto, Paolo Gontero, Patrizia Ciammella, Serena Badellino, Franco Valentino, Fernando Munoz, Alessia Guarneri, et al. 2010. « Efficacy and Safety of Tadalafil 20mg on Demand vs. Tadalafil 5mg Once-a-Day in the Treatment of Post-Radiotherapy Erectile Dysfunction in Prostate Cancer Men: A Randomized Phase II Trial ». The Journal of Sexual Medicine 7 (8): 2851-59. doi:10.1111/j.1743-6109.2010.01890.x.

⁵ Cf. avis de la Commission du 05/03/2005 pour CIALIS 10 et 20 mg, comprimé pelliculé.

majoritairement organiques et mixtes. Dans l'étude (LVBK) chez les patients diabétiques, les résultats de l'étude réalisée pendant 12 semaines chez 216 patients diabétiques de type 1 ou 2, ont permis de montrer l'efficacité du tadalafil aux doses de 10 et 20 mg/j, par rapport au placebo, dans le traitement de la DE chez ces patients. Dans l'étude (LVCI) chez les patients prostatectomisés, les résultats ont été en faveur de l'efficacité du tadalafil à la dose de 20 mg/j, par rapport au placebo, dans le traitement de la DE chez les patients ayant subi une prostatectomie radicale avec préservation des bandelettes nerveuses. Dans l'ensemble des études, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (>1/10) ont été les céphalées et la dyspepsie. Des sensations vertigineuses, des bouffées vasomotrices ainsi que des douleurs dorsales et des myalgies ont été observées. Ces événements indésirables ont été transitoires et d'intensité habituellement légère à modérée. »²

Nouvelles données versus placebo présentées par le laboratoire :

Le laboratoire fait état de nouvelles études ayant comparé l'efficacité du tadalafil à celle d'un placebo chez des patients ayant une dysfonction érectile et une des pathologies suivantes : diabète⁶, lésion de la moelle épinière complète ou incomplète⁷, cancer de la prostate et précédemment traités par radiothérapie⁸, patients traités par antipsychotiques⁹ ainsi qu'une méta-analyse des études comparatives versus placebo chez les patients diabétiques¹⁰. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

▸ Etudes comparatives, randomisées, tadalafil versus comparateur actif

Rappel des données versus comparateur actif déjà examinées par la Commission pour la spécialité CIALIS :

Une étude¹¹ croisée, randomisée, en simple aveugle, a comparé l'efficacité du tadalafil 10 mg à celle du sildénafil 50 mg, jusqu'à 36 heures après la prise, chez 30 patients présentant une dysfonction érectile après traumatisme médullaire.

La deuxième étude (LVCY) est une étude croisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était la démonstration de la non infériorité du tadalafil 20 mg par rapport au sildénafil 50 et 100 mg, pendant 10 semaines, chez 91 patients. Selon l'EPAR, cette étude n'a pas démontré la non infériorité du tadalafil par rapport au sildénafil. Les deux raisons invoquées sont le non-respect du RCP quant à l'administration du sildénafil et la forte proportion de patients ayant une DE légère, voire pas de DE.

Nouvelles données versus comparateur actif présentées par le laboratoire :

Il s'agit d'une étude¹² comparative, randomisée, qui a étudié chez 49 patients diabétiques l'efficacité et la tolérance de la 1^{ère} prise de tadalafil versus vardénafil. Les patients étaient âgés de

⁶ Hatzichristou, D., M. Gambla, E. Rubio-Aurioles, J. Buvat, G. B. Brock, G. Spera, L. Rose, D. Lording, et S. Liang. 2008. « Efficacy of Tadalafil Once Daily in Men with Diabetes Mellitus and Erectile Dysfunction ». *Diabetic Medicine* 25 (2): 138-46. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02338.x.

⁷ Giuliano, François, Antonio Sanchez-Ramos, Dieter Löchner-Ernst, Giulio Del Popolo, Natalio Cruz, Albert Leriche, Giuseppe Lombardi, et al. 2007. « Efficacy and safety of tadalafil in men with erectile dysfunction following spinal cord injury ». *Archives of neurology* 64 (11): 1584-1592.

⁸ Incrocci, Luca, Cleo Slagter, A. Koos Slob, et Wim C.J. Hop. 2006. « A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-over Study to Assess the Efficacy of Tadalafil (Cialis®) in the Treatment of Erectile Dysfunction Following Three-Dimensional Conformal External-Beam Radiotherapy for Prostatic Carcinoma ». *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics* 66 (2): 439-44. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.04.047.

⁹ Boer, Marrit K. de, Johannes M. Oolders, Edwin R. van den Heuvel, Durk Wiersma, Robert A. Schoevers, et Henderikus Knegtering. 2014. « Efficacy of tadalafil on erectile dysfunction in male patients using antipsychotics: A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot study ». *Journal of clinical psychopharmacology* 34 (3): 380-382

¹⁰ Fonseca, V., A. Seftel, J. Denne, et P. Fredlund. 2004. « Impact of Diabetes Mellitus on the Severity of Erectile Dysfunction and Response to Treatment: Analysis of Data from Tadalafil Clinical Trials ». *Diabetologia* 47 (11): 1914-23. doi:10.1007/s00125-004-1549-6.

¹¹ Del Popolo, G., V. Li Marzi, N. Mondaini, et G. Lombardi. 2004. « Time/duration effectiveness of sildenafil versus tadalafil in the treatment of erectile dysfunction in male spinal cord-injured patients ». *Spinal Cord* 42 (11): 643-648.

moins de 65 ans et avaient subi une prostatectomie avec préservation des nerfs depuis au moins 1 an et pas plus tard que 4 ans. Le critère de jugement principal a été l'évolution du score IIEF (international index of erectile function). Aucune différence sur le critère de jugement principal n'a été mise en évidence entre tadalafil versus vardénafil.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Rappel des données de tolérance déjà évaluées par la Commission dans l'avis de CIALIS (princeps) :

« Dans l'ensemble des études, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 1/10) ont été les céphalées et la dyspepsie. Des sensations vertigineuses, des bouffées vasomotrices ainsi que des douleurs dorsales et des myalgies ont été observées. Ces événements indésirables ont été transitoires et d'intensité habituellement légère à modérée. Peu de données sont disponibles sur la tolérance du tadalafil chez les patients de plus de 75 ans.

Des événements cardiovasculaires graves tels que : infarctus du myocarde, angor instable, arythmie ventriculaire accidents ischémiques cérébraux et accidents ischémiques transitoires, sont survenues lors des essais cliniques avec CIALIS. La plupart des patients chez qui ces événements ont été observés présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants ».

Données de tolérance issues des nouvelles études :

- aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été mis en évidence ;
- les effets indésirables les plus fréquents ont été : céphalées, myalgies, bouffées de chaleur, rash, dyspepsies.

8.2.2 Autres données issues du RCP depuis 2004

D'après le RCP de NANDIKTOR, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 1/100$, $1 < /10$) sont les céphalées, les bouffées vasomotrices, la congestion nasale, la dyspepsie, les douleurs dorsales, les myalgies ainsi que les douleurs des extrémités.

▮ Nouveaux effets indésirables

- affections oculaires : neuropathie optique ischémique non artéritique (NOIAN), Anomalie du champ visuel, Œdème des paupières, Hyperhémie conjonctivale, Occlusion vasculaire rétinienne
- affections cardiaques : tachycardie, palpitations, infarctus du myocarde, angor instable, et Arythmie ventriculaire.
- affections du système nerveux : Accident vasculaire cérébral (y compris événements hémorragiques), Syncope, Accidents ischémiques transitoires, Migraine, Convulsions, Amnésie transitoire
- douleurs thoraciques, œdème facial, mort subite d'origine cardiaque
- réactions cutanées sévères : syndrome de Stephens-Johnson, syndrome de Lyell et dermatite exfoliative
- hémorragie du pénis, hemospermie
- acouphènes, perte soudaine de l'audition
- douleurs thoraciques, œdème facial, mort subite d'origine cardiaque
- autres nouveaux effets indésirables : réactions d'hypersensibilité, œdème de Quincke, vision trouble, sensations décrites comme des douleurs oculaires, hypotension, hypertension, dyspnée, épistaxis, douleur abdominale, reflux gastro-œsophagien, douleurs dorsales, myalgies, douleurs des extrémités, hématurie, érections prolongées, priapisme.

¹² Kamenov, Zdravko Asenov. 2011. « Comparison of the First Intake of Vardenafil and Tadalafil in Patients with Diabetic Neuropathy and Diabetic Erectile Dysfunction ». The Journal of Sexual Medicine 8 (3): 851-64. doi:10.1111/j.1743-6109.2010.02148.x.

► Nouvelles mises en garde et précautions d'emploi

Cardiovasculaire

« Des événements cardiovasculaires graves, tels qu'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, au tadalafil, à l'activité sexuelle, à une association de ces facteurs, ou à d'autres facteurs.

Chez certains patients recevant des alpha1 bloquants comme la doxazosine, l'administration concomitante de NANDIKTOR peut conduire à une hypotension symptomatique. L'administration simultanée de tadalafil et de doxazosine n'est donc pas recommandée. »

Ophtalmologique

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

Priapisme et malformation anatomique du pénis

« 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.

NANDIKTOR doit être utilisé 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). »

Autres mises en garde en rapport avec des interactions médicamenteuses :

- avec **d'autres inhibiteurs de la PDE5 ou d'autres traitements des troubles de l'érection** : « la tolérance et l'efficacité de l'association du sildénafil avec d'autres inhibiteurs de la PDE5, d'autres traitements pour une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) contenant du sildénafil (REVATIO) ou d'autres traitements des troubles érectiles n'ont pas été étudiées. Il n'est donc pas recommandé de recourir à de telles associations. »
- **en association avec des 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 [...] »
- **en association avec le riociguat** : « Les études précliniques ont montré une majoration de l'effet hypotenseur systémique lorsque les inhibiteurs des PDE5 étaient associés avec le riociguat. Dans les études cliniques, il a été démontré que le riociguat augmentait les effets hypotenseurs des inhibiteurs des PDE5. Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice de l'association dans la population étudiée. L'utilisation concomitante du riociguat avec les inhibiteurs des PDE5, tel que le tadalafil, est contre-indiquée. »
- **en association avec des inhibiteurs de la 5-alpha réductase** : « Aucune étude d'interaction médicamenteuse évaluant les effets du tadalafil et des inhibiteurs de la 5-alpha réductase (5-ARI) n'ayant été effectuée, il conviendra d'être prudent en cas d'administration concomitante de tadalafil et de 5-ARI. »
- **en association avec des inhibiteurs du CYP3A4** : « NANDIKTOR 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. »

8.2.3 Autres données de pharmacovigilance

Depuis la date de commercialisation du princeps de NANDIKTOR (CIALIS) en novembre 2002 jusqu'à la date du 23 mars 2017¹³, les données des PSUR ne mettent pas en évidence de nouveaux signaux de pharmacovigilance.

08.3 Résumé & discussion

Il est établi que le tadalafil (NANDIKTOR, CIALIS) est plus efficace qu'un placebo pour obtenir une érection chez l'homme ayant un trouble de l'érection. Les nouvelles données cliniques comparatives versus placebo présentées par le laboratoire n'apportent pas d'information supplémentaire.

Les données cliniques disponibles ne permettent pas de comparer l'efficacité du tadalafil per os avec un autre médicament de la même classe IPDE-5 (vardénafil, sildenafil) ou à base d'alprostadil. Néanmoins et en 1^{ère} intention, l'administration per os des IPDE-5, est préférable aux injections intra caverneuses et constitue de ce fait des médicaments de 1^{ère} intention. Il est difficile de situer le sildenafil par rapport à la crème à base d'alprostadil VITAROS. La démonstration de l'intérêt clinique de VITAROS semble moins bien établi (cf. avis pour VITAROS du 18/03/2015).

Depuis la précédente évaluation d'un médicament à base de tadalafil dans le traitement de la dysfonction érectile, de nouveaux risques ont été identifiés. Le tadalafil est désormais 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. L'utilisation concomitante de dérivés nitrés ou des donneurs de NO et d'inhibiteurs de la PDE5 reste contre-indiquée en raison du danger d'hypotension potentiellement fatale. L'administration concomitante d'inhibiteurs de 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.

Des EI cardiovasculaires graves tels que, infarctus du myocarde, angor instable, mort subite d'origine cardiaque, arythmie ventriculaire, hémorragie cérébrovasculaire, accident ischémique transitoire, hypertension et hypotension ont été rapportés lors de l'utilisation du tadalafil. Toutefois la plupart de ces patients, mais pas tous, présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire préexistants. Ces situations constituent des précautions d'emploi. Afin de minimiser l'éventuelle survenue d'une hypotension orthostatique, les patients sous traitement alpha-bloquant doivent être stables sur le plan hémodynamique avant d'initier un traitement. Le tadalafil peut être à l'origine de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique et de réactions cutanées sévères.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans le groupe de patients pour lesquels les troubles de l'érection sont très probablement liés de manière causale à une atteinte organique définie et grave, et par le fait de sa commodité d'emploi, NANDIKTOR (tadalafil), comme CIALIS (tadalafil) et les autres inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (VIAGRA, CETINOR, LEVITRA, SPEDRA), est un traitement de 1^{ère} intention.

Cette spécialité ne doit pas être associée à un autre traitement de la dysfonction érectile. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) doit être respecté, notamment les contre-indications. « NANDIKTOR ne doit pas être utilisé 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

¹³ EMEA/H/C/WS/1066: EPAR - Assessment Report – Variation

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. »¹⁴

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► La sexualité, y compris l'érection, est un processus bio-psycho-social complexe. L'épidémiologie et les étiologies des troubles de la sexualité restent mal connues. Il n'existe pas de critère validé (et a fortiori de seuil) pour affirmer que le trouble décrit par le patient est pathologique. Il en est de même en ce qui concerne le niveau de gravité. Cependant un déficit net, voire une impossibilité d'érection peuvent altérer de façon marquée la qualité de vie.

► NANDIKTOR est un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.

► Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention dans le groupe de patients pour lesquels les troubles de l'érection sont très probablement liés de manière causale à une atteinte organique définie et grave, chez les patients ayant un trouble de l'érection provoqué par un traitement au long cours par antipsychotique et par le fait de sa commodité d'emploi (voie orale).

Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, dans la population retenue par la commission de la Transparence, le fardeau en termes de santé publique induit par le dysfonctionnement érectile de cause organique est modéré, dans la mesure où il s'agit d'un trouble relativement fréquent et qui affecte la qualité de vie. Le besoin thérapeutique est couvert par les thérapeutiques existantes. Compte tenu de l'existence d'autres thérapeutiques, il n'est pas attendu pour la spécialité NANDIKTOR d'impact en termes de morbidité et ni en termes de bien être subjectif. La transposabilité est douteuse, en raison de possibles difficultés d'utilisation de ces produits en pratique.

NANDIKTOR n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle des patients ayant des troubles de la fonction érectile.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par NANDIKTOR est important uniquement chez les hommes adultes ayant des troubles de l'érection liés à l'une des pathologies suivantes :

- **Neuropathie diabétique,**
- **Para ou tétraplégie,**
- **Séquelles d'acte chirurgical (prostatectomie, cystectomie totale et exérèse colorectale) ou de la radiothérapie abdomino-pelvienne,**
- **Sclérose en plaques,**

¹⁴ RCP NANDIKTOR

- Séquelles de priapisme,
- Séquelles de la chirurgie vasculaire (anévrisme de l'aorte),
- Traumatismes du bassin compliqués de troubles urinaires.

et chez ceux ayant un trouble de l'érection dû à un traitement au long cours par un antipsychotique.

Dans les autres situations de l'AMM le service médical rendu par NANDIKTOR est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement chez les hommes adultes ayant des troubles de l'érection liée à l'une des pathologies suivantes : neuropathie diabétique, para ou tétraplégie, séquelles d'acte chirurgical (anévrisme de l'aorte, prostatectomie, cystectomie totale et exérèse colorectale) ou de la radiothérapie abdomino-pelvienne, sclérose en plaques, séquelles de priapisme), traumatismes du bassin compliqués de troubles urinaires, et chez les hommes adultes ayant un trouble de l'érection dû à un traitement au long cours par antipsychotique.

► **Taux de remboursement proposé : 65%.**

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de NANDIKTOR dans les autres situations de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités sont des génériques qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux princeps.

010.3 Population cible

La population cible est définie par les hommes âgés de plus de 18 ans ayant un trouble de l'érection :

- **soit dû à une atteinte organique définie et grave dans les situations suivantes :** Neuropathie diabétique, Para ou tétraplégie, Séquelles d'acte chirurgical (prostatectomie, cystectomie totale et exérèse colorectale) ou de la radiothérapie abdomino-pelvienne, Sclérose en plaques, Séquelles de priapisme, Séquelles de la chirurgie vasculaire (anévrisme de l'aorte), Traumatismes du bassin compliqués de troubles urinaires.
- **soit dû à un traitement au long cours par antipsychotique.**

Cette population cible peut être approchée à partir des données de prévalence des patients en ALD du régime général de 2015 extrapolées à la population française au 1er janvier 2017, pour certaines indications.

- **Neuropathie diabétique avérée**

La prévalence d'hommes bénéficiant de l'ALD diabète serait d'environ 1,5 millions. D'après les données de la littérature, environ la moitié des patients atteints de diabète auraient une neuropathie diabétique¹⁵. Environ la moitié des patients atteints de neuropathie diabétique seraient susceptibles de souffrir de dysfonction érectile¹⁶. Il est à noter que le pourcentage de patients

¹⁵ Hartemann A, Attal N, Bouhassira D. La polyneuropathie diabétique douloureuse. Endocrinologie & diabète. 2012;56:21-8.

¹⁶ Said G. Neuropathies diabétiques. EMC. Neurologie 2009;17-109-A-10.

diabétiques atteints de dysfonction érectile est très variable selon les études, dépendant de l'âge, du type et de la durée du diabète¹⁷.

Le nombre d'hommes atteints de neuropathie diabétique avérée pouvant souffrir de dysfonction érectile serait de l'ordre de 375 000 patients.

- **Paraplégie et tétraplégie**

La prévalence des hommes atteints de paraplégie ou tétraplégie serait d'environ 23 000. D'après les données issues d'une revue de la littérature, environ 80 % des blessés médullaires souffriraient de dysfonction érectile¹⁸.

Le nombre d'hommes paraplégiques ou tétraplégiques susceptibles de souffrir de dysfonction érectile est estimé à environ 19 000 patients.

- **Séquelles d'acte chirurgical** (prostatectomie, cystectomie totale et exérèse colorectale) ou de la radiothérapie abdomino-pelvienne,

La prévalence d'hommes bénéficiant de l'ALD pour tumeur de la prostate serait d'environ 380 000. Une étude réalisée à partir du PMSI indiquait que l'incidence de prostatectomies totales était de 22 000 actes réalisés en 2010, avec une tendance à la diminution, pour une incidence estimée à 70 000 nouveaux cas de cancer de la prostate par an¹⁹.

Une publication récente indique qu'après prostatectomie totale avec préservation nerveuse environ 20 à 40 % des patients récupèrent une fonction érectile normale, soit entre 4000 et 8000 patients par an²⁰.

Ainsi le nombre de patients ayant subi une prostatectomie totale et susceptible d'effectuer une rééducation des troubles de l'érection par sildénafil sur plusieurs mois serait compris entre 14 000 et 18 000 par an.

Après actualisation des chiffres d'incidence des tumeurs vésicales et colorectales, le nombre de patients pouvant souffrir de dysfonction érectile consécutive à une exérèse colorectale ou à une cystectomie a été estimé à environ 3 200 à 7 100 par an²¹.

Ces estimations ne tiennent pas compte des patients qui pourraient avoir recours au sildénafil au-delà d'un an de rééducation post-chirurgicale, ni des patients ayant eu une radiothérapie. Il s'agit donc d'une sous-estimation.

- **Sclérose en plaques**

La prévalence d'hommes bénéficiant de l'ALD pour une sclérose en plaques serait d'environ 24 400.

Selon une étude, entre 50 et 75 % des hommes atteints de sclérose en plaques souffriraient de dysfonction érectile²².

Le nombre d'hommes atteints de sclérose en plaques susceptibles de souffrir de dysfonction érectile est donc estimé entre 12 200 et 18 300 patients.

- **Traitement au long cours par antipsychotiques**

La prévalence d'hommes bénéficiant d'une ALD pour troubles psychiatriques impliquant un état psychotique chronique²³ serait d'environ 180 000 patients.

La fréquence de troubles sexuels rapportés chez les patients atteints de schizophrénie et traités par antipsychotiques est très variable selon les études et les spécialités d'antipsychotiques

¹⁷ Kamenov ZA. A Comprehensive Review of Erectile Dysfunction in Men with Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015;123:141-158.

¹⁸ Lombardi G et al. Treating Erectile Dysfunction and Central Neurological Diseases with Oral Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors. *Review of the Literature. J Sex Med* 2012;9:970-985.

¹⁹ Cornu JN, Terrasa JB, Sèbe P et al. Évolution du nombre de prostatectomies en France pour cancer de la prostate au cours de la dernière décennie. *Progrès en urologie* 2011;21:670.P-035.

²⁰ Droupy S, Al Said B, Lechevallier E. Sexualité et cancer de la prostate. *Progrès en urologie* 2013;23:696-711.

²¹ Avis de la commission de la Transparence. Demande d'inscription de VIAGRA. 6 décembre 2000. Rubrique « population cible ».

²² Lombardi G et al. Treating Erectile Dysfunction and Central Neurological Diseases with Oral Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors. *Review of the Literature. J Sex Med* 2012;9:970-985.

²³ Code CIM10 d'entrée en ALD : « schizophrénie », « troubles délirants persistants », « autres troubles psychotiques non organiques » et « psychose organique sans précision »

prescrites²⁴ ; ils surviendraient chez 50 à 80 % des patients, soit 54 000 à 144 000 patients^{25,26}. Il existe toutefois peu de données pour évaluer la fréquence de survenue d'une dysfonction érectile, parmi les troubles sexuels rapportés, qui ne pourrait être améliorée par une optimisation du traitement antipsychotique⁹. D'après les données de la littérature, cette fréquence serait d'au moins 50 %.

Le nombre d'hommes traités au long cours par antipsychotique susceptibles de souffrir de dysfonction érectile est estimé à 90 000 patients.

Les données disponibles ne permettent pas de quantifier la population cible dans les situations suivantes :

- Traumatismes du bassin compliqués de troubles urinaires
- Séquelles de priapisme
- Séquelles de la chirurgie vasculaire (anévrisme de l'aorte)

Cependant, le nombre de cas relevant de ces dernières indications devrait être limité au regard de la taille des populations estimées ci-dessus.

Au total, la population cible estimée serait de l'ordre de 500 000 patients. Cette estimation souffre de nombreuses limites, compte tenu de la variabilité des données ou de leur absence, et d'une possible sous-notification des troubles de l'érection.

Ce calcul suppose par ailleurs que tous les patients atteints de dysfonction érectile souhaitent une prise en charge médicamenteuse de leur dysfonction.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Médicament d'exception.

²⁴ Schmidt H, Hagen M, Kriston L. Management of sexual dysfunction due to antipsychotic drug therapy (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: CD003546.

²⁵ Martin-Du Pan R et P. Baumann P. Dysfonctions sexuelles induites par les antidépresseurs et les antipsychotiques et leurs traitements. Rev Med Suisse 2008;4:758-62.

²⁶ Droupy S. Médicaments et Sexualité. Mise au point. Progrès FMC 2002;12:24-28.

RCP CIALIS 2004	RCP NANDIKTOR 2017
<p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>Traitement de la dysfonction érectile. [...]</p>	<p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>Traitement de la dysfonction érectile chez l'homme adulte. [...]</p>
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Voie orale.</p> <p><u>Hommes adultes</u></p> <p>La dose recommandée de CIALIS est de 10 mg à prendre avant toute activité sexuelle prévue, pendant ou à distance des repas.</p> <p>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 et 12 heures avant toute activité sexuelle. L'efficacité du tadalafil peut persister jusqu'à 24 heures après la prise.</p> <p>La fréquence d'administration maximale recommandée est d'une prise par jour. L'utilisation quotidienne de médicament est vivement déconseillée, la tolérance à long terme après une administration quotidienne prolongée n'ayant pas été établie (cf section 4.4)</p> <p><u>Hommes âgés</u></p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p><u>Posologie</u></p> <p><u>Hommes adultes</u></p> <p>D'une manière générale, la dose recommandée de tadalafil 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. NANDIKTOR peut être pris au moins 30 minutes avant toute activité sexuelle.</p> <p>La fréquence d'administration maximale est d'une prise par jour.</p> <p>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.</p> <p>Chez les patients qui prévoient un usage fréquent de NANDIKTOR (au moins deux fois par semaine), la prise d'un comprimé par jour, avec des doses plus faibles de tadalafil peut être considérée comme adéquate, la décision dépendant du choix du patient et de l'avis du médecin.</p> <p>Chez ces patients, la posologie recommandée est de 5 mg en prise quotidienne, approximativement au même moment de la journée. La dose peut être réduite à 2,5 mg en prise quotidienne, en fonction de la tolérance individuelle.</p> <p>Le choix de la posologie quotidienne doit être réévalué périodiquement.</p> <p><u>Populations particulières</u></p> <p><u>Hommes âgés</u></p>

<p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les hommes âgés.</p> <p><i>Hommes atteints d'insuffisance rénale</i> La dose recommandée de CIALIS est de 10 mg, à prendre avant toute activité sexuelle prévue, pendant ou à distance des repas. Aucune donnée n'est disponible sur l'administration des doses supérieures à 10 mg de tadalafil chez les patients atteints d'insuffisance rénale (cf section 4.4 et 5.2).</p> <p><i>Hommes atteints d'insuffisance hépatique</i> La dose recommandée de CIALIS est de 10 mg à prendre avant toute activité sexuelle prévue, pendant ou en dehors des repas. Aucune donnée n'est disponible sur l'administration des doses supérieures à 10 mg de tadalafil chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (cf section 4.4 et 5.2).</p> <p><i>Hommes atteints de diabète</i> Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients diabétiques.</p> <p><i>Enfants et adolescents</i> CIALIS n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.</p>	<p>Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les hommes âgés.</p> <p><i>Hommes atteints d'insuffisance rénale</i> 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. Une prise quotidienne de tadalafil n'est pas recommandée chez ces patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).</p> <p><i>Hommes atteints d'insuffisance hépatique</i> La dose recommandée de NANDIKTOR 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 tadalafil, 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. La prise 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 rubriques 4.4 et 5.2).</p> <p><i>Hommes atteints de diabète</i> Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients diabétiques.</p> <p><u>Population pédiatrique</u> L'utilisation de NANDIKTOR dans le traitement de la dysfonction érectile dans la population pédiatrique n'est pas justifiée.</p> <p><u>Mode d'administration</u> NANDIKTOR est disponible en comprimés pelliculés dosés à 2,5, 5, 10 et 20 mg pour une utilisation par voie orale.</p>
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>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.</p>	<p>4.3. Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</p> <p>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. NANDIKTOR est donc contre-indiqué chez les patients qui reçoivent des dérivés nitrés sous n'importe quelle forme (voir rubrique 4.5).</p>

<p>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.</p> <p>[...]</p> <p>CIALIS ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent une hypersensibilité au tadalafil ou à l'un des excipients.</p>	<p>NANDIKTOR ne doit pas être utilisé 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.</p> <p>[...]</p> <p>NANDIKTOR 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).</p> <p>L'administration concomitante d'inhibiteurs de PDE5, tel que le tadalafil, avec les stimulateurs de la guanylate cyclase, tel que le riociguat, est contre-indiquée en raison du risque d'hypotension symptomatique (voir rubrique 4.5).</p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>[...]</p> <p>Des événements cardiovasculaires graves, tels qu'infarctus du myocarde, angor instable, arythmie ventriculaire, accidents ischémiques cérébraux et accidents ischémiques transitoires, sont survenus lors des essais cliniques avec CIALIS. De plus, des cas peu fréquents d'hypertension et d'hypotension (y compris hypotension orthostatique) ont également été observés lors des essais cliniques.</p> <p>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</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><u>Avant traitement par NANDIKTOR</u></p> <p>[...]</p> <p>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 du tadalafil chez les patients ayant subi une intervention chirurgicale pelvienne ou une prostatectomie radicale sans préservation des bandelettes nerveuses n'est pas connue.</p> <p><u>Cardiovasculaires</u></p> <p>Des événements cardiovasculaires graves, tels qu'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.</p> <p>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, au tadalafil, à l'activité sexuelle, à une association de ces facteurs, ou à d'autres facteurs.</p> <p>Chez certains patients recevant des alpha1 bloquants comme la doxazosine, l'administration concomitante de NANDIKTOR peut conduire à une hypotension symptomatique (voir rubrique 4.5). L'administration simultanée de tadalafil et de doxazosine n'est donc pas recommandée.</p> <p><u>Ophtalmologiques</u></p>

Il existe un nombre limité de données cliniques relatives à la tolérance de CIALIS pour les groupes de patients suivants ; toute prescription devra faire l'objet d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice/ risque par le médecin prescripteur :

- patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine \leq 30 ml/min) ;
- patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh, classe C)

Le tadalafil à 10 mg a été la dose maximale étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance à la créatinine = 51 à 80 ml/ min) et modérée (clairance de la créatinine = 31 à 50 ml/ min) et chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, traitée par hémodialyse.

Aucun cas de priapisme n'a été rapporté lors des études cliniques avec CIALIS. Cependant, des cas de priapisme ont été rapportés avec un autre inhibiteur de la PDE5. Les patients ayant des érections d'une durée de 4 heures ou plus doivent être informés et 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.

CIALIS doit être utilisé avec **précaution** chez les patients atteints d'affections susceptibles de les prédisposer au priapisme (comme la drépanocytose, les myélomes multiples ou les leucémies) ou chez les patients qui présentent une déformation anatomique du pénis (comme une angulation, une fibrose des corps caverneux ou la maladie de La Peyronie).

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

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

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

Chez des chiens ayant reçu du tadalafil une fois par jour pendant 6 à 12 mois à des

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

Insuffisances rénale et hépatique

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

Priapisme et malformation anatomique du pénis

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.

NANDIKTOR doit être utilisé 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).

doses de 25 mg/ kg/ jour (représentant une exposition au moins de 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. Les résultats de deux études d'une durée de 6 mois chacune chez le volontaire sain suggèrent que cet effet est peu probable chez l'homme (cf section 5.1). Les effets de l'administration quotidienne à plus long terme n'ont pas été établis. L'utilisation quotidienne de ce médicament est par conséquent vivement déconseillée.

Utilisation avec des inhibiteurs du CYP3A4

NANDIKTOR 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).

NANDIKTOR et autres traitements de la dysfonction érectile

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'association de NANDIKTOR à d'autres inhibiteurs de la PDE5 ou à d'autres traitements de la dysfonction érectile n'ont pas été étudiées. Les patients devront être informés de ne pas recourir à de telles associations.

Lactose

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

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

La plupart des études d'interaction ont été conduites avec la dose de 10 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. Un inhibiteur sélectif du CYP3A4, le kétoconazole, a augmenté l'AUC du tadalafil de 107% par rapport aux valeurs de l'AUC déterminées pour le tadalafil seul (dose de 10 mg).

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

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

Inhibiteurs du cytochrome P450

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

Bien que les interactions spécifiques n'aient pas été étudiées, certaines antiprotéases, comme le ritonavir ou 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.

[...]

Un inducteur du CYP3A4, la rifampicine, a réduit l'AUC du tadalafil de 88% par rapport aux AUC déterminées pour le tadalafil seul (dose de 10 mg). On peut s'attendre à ce que l'administration concomitante d'autres inducteurs du CYP3A4, tels que le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine, diminuent aussi les concentrations plasmatiques de tadalafil.

Effets du tadalafil sur d'autres médicaments

Les études cliniques ont montré que le tadalafil (10 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).

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.

Transporteurs

[...]

Inducteurs du cytochrome P450

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

Dérivés nitrés

Les études cliniques ont montré que le tadalafil (5, 10 et 20 mg) majorait les effets hypotenseurs des dérivés nitrés. L'administration de tadalafil 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 tadalafil 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 tadalafil 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.

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.

[...]

Le tadalafil (10 et 20 mg) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur les modifications de la pression artérielle provoquées par la tamsulosine, un alphabloquant. Chez les patients traités simultanément par des antihypertenseurs, le tadalafil 20 mg peut induire une baisse de la pression artérielle, 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 hypertenseurs.

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'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.

[...]

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 les volontaires sains. 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 médicaments antihypertenseurs, le tadalafil 20 mg peut induire une baisse de la pression artérielle (à l'exception des alpha-bloquants, voir ci-dessus), 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 médicaments antihypertenseurs.

Riociguat

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

Inhibiteurs de la 5- alpha réductase

Dans un essai clinique comparant l'administration simultanée de 5 mg de tadalafil et 5 mg de finastéride à un placebo et 5 mg de finastéride pour soulager les

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.

[...]

Les concentrations en alcool (concentration sanguine maximale moyenne de 0,08 %) n'ont pas été affectées par l'administration concomitante de tadalafil (10 mg). L'effet de l'alcool sur les fonctions cognitives n'a pas été majoré par le tadalafil (10 mg) ; l'effet de l'alcool sur la pression artérielle n'a pas été augmenté non plu par le tadalafil (20 mg). En outre, aucune modification des concentrations de tadalafil n'a observée trois heures après l'administration concomitante d'alcool.

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

symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate, aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié.

Aucune étude d'interaction médicamenteuse évaluant les effets du tadalafil et des inhibiteurs de la 5-alpha réductase (5-ARI) n'ayant été effectuée, il conviendra d'être prudent en cas d'administration concomitante de tadalafil et de 5-ARI.

Substrats du CYP1A2 (par exemple la théophylline)

Une étude de pharmacologie clinique d'administration concomitante de tadalafil 10 mg et de théophylline (un inhibiteur non sélectif de la phosphodiesterase) n'a montré aucune interaction pharmacocinétique. Le seul effet pharmacodynamique rapporté a été une légère augmentation (3,5 battements/min) de la fréquence cardiaque. Même si dans cette étude cet effet a été considéré comme mineur et sans signification clinique, cet effet devra être cependant pris en considération en cas d'administration concomitante de ces médicaments.

Ethinylestradiol et terbutaline

[...]

Alcool

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.

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450

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.

Substrats du CYP2C9 (par exemple la warfarine-R)

<p>Le tadalafil (10 mg) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition systémique (AUC) à la S-warfarine ou à la R-warfarine (substrat du CYP2C9), ni sur les modifications du temps de prothrombine entraînées par la warfarine.</p> <p>Le tadalafil (10 mg) ne potentialise pas l'allongement du temps de saignement provoqué par l'acide acétylsalicylique.</p> <p>Aucune étude d'interaction spécifique avec les traitements antidiabétiques n'a été conduite.</p>	<p>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.</p> <p><i>Acide acétylsalicylique</i></p> <p>Le tadalafil (10 mg et 20 mg) ne potentialise pas l'augmentation du temps de saignement provoquée par l'acide acétylsalicylique.</p> <p><i>Médicaments antidiabétiques</i></p> <p>Aucune étude d'interaction spécifique avec les traitements antidiabétiques n'a été conduite.</p>
<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p>CIALIS n'est pas indiqué chez la femme.</p> <p>Il n'existe pas d'étude du tadalafil chez la femme enceinte. Aucune manifestation de tératogénicité, d'embryotoxicité ni de foetotoxicité n'a été observée chez des rates ou des souris recevant 1000 mg/ kg/ jours.</p>	<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p>NANDIKTOR n'est pas indiqué chez la femme.</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>Les données existantes de 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 postnatal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de NANDIKTOR pendant la grossesse.</p> <p><u>Allaitement</u></p> <p>Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de tadalafil dans le lait. Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. NANDIKTOR ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.</p> <p><u>Fertilité</u></p> <p>Des effets pouvant être un indicateur d'une altération de la fertilité ont été observés chez des chiens. De plus, deux études cliniques suggèrent que ces effets sont peu probables chez l'Homme, malgré une diminution de la concentration du sperme observée chez certains hommes (voir rubriques 5.1 et 5.3).</p>
<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>CIALIS ne devrait avoir aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Aucune étude spécifique n'a été réalisée afin d'évaluer un effet potentiel.</p>	<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Le tadalafil n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.</p> <p>[...]</p>

[...]

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les céphalées et la dyspepsie ; cf tableaux.

Tableau 1 :

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

Tableau 2 :

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

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

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

On dispose de peu de données sur les effets indésirables chez les patients âgés de

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients prenant du tadalafil pour le traitement de la dysfonction érectile ou de l'hypertrophie bénigne de la prostate étaient les suivants : céphalées, dyspepsie, douleurs dorsales et myalgies dont les incidences augmentent avec l'augmentation de la dose de tadalafil.

Les effets indésirables rapportés étaient transitoires et, généralement d'intensité légère ou modérée. La majorité des céphalées rapportées avec le tadalafil en prise quotidienne surviennent dans les 10 à 30 premiers jours suivant le début du traitement.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés à partir de déclarations spontanées et dans les essais cliniques contrôlés versus placebo (portant sur un total de 7 116 patients traités par tadalafil et de 3 718 patients sous placebo) pour un traitement à la demande et en prise quotidienne de la dysfonction érectile et un traitement en prise quotidienne de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Convention en matière de fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
<i>Affections du système immunitaire</i>			
		Réactions d'hypersensibilité	Œdème de Quincke ²
<i>Affections du système nerveux</i>			
	Céphalées	Sensations vertigineuses	Accident vasculaire cérébral ¹ (y compris événements hémorragiques), Syncope, Accidents ischémiques transitoires ¹ ,

plus de 75 ans.

			Migraine ² , Convulsions, Amnésie transitoire
<i>Affections oculaires</i>			
		Vision trouble, Sensations décrites comme des douleurs oculaires	Anomalie du champ visuel, Œdème des paupières, Hyperhémie conjonctivale, Neuropathie optique ischémique antérieure non- artéritique (NOIAN) ² , Occlusion vasculaire rétinienne ²
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>			
		Acouphènes	Perte soudaine de l'audition
<i>Affections cardiaques¹</i>			
		Tachycardie, Palpitations	Infarctus du myocarde, Angor instable ² , Arythmie ventriculaire ²
<i>Affections vasculaires</i>			
	Bouffées vasomotrices	Hypotension ³ , Hypertension	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>			
	Congestion nasale	Dyspnée, Epistaxis	
<i>Affections gastro-intestinales</i>			
	Dyspepsie, Reflux gastro- oesophagien	Douleur abdominale	
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>			
		Rash, Hyperhidrose (transpiration)	Urticaire, Syndrome de Stevens-Johnson ² ,

		excessive)	Dermatite exfoliative ²
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>			
	Douleurs dorsales, Myalgies, Douleurs des extrémités		
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>			
		Hématurie	
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>			
		Hémorragie pénienne, Hémospemie	Erections prolongées, Priapisme ²
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>			
		Douleur thoracique ¹	OEdème facial ² , Mort subite d'origine cardiaque ^{1,2}

(1) La plupart des patients présentaient des facteurs de risque cardiovasculaires préexistants (voir rubrique 4.4).

(2) Des effets indésirables non observés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo ont été rapportés lors de la surveillance après commercialisation.

(3) Plus souvent rapportée chez les patients prenant du tadalafil et déjà traités par des antihypertenseurs.

Description d'effets indésirables spécifiques

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

Autres populations particulières

Les données issues des essais cliniques réalisés chez des patients de plus de 65 ans traités par tadalafil pour une dysfonction érectile ou une hypertrophie bénigne de la prostate sont limitées.

Dans les essais cliniques réalisés chez des patients traités par 5 mg de tadalafil en prise quotidienne pour une hypertrophie bénigne de la prostate, des sensations vertigineuses et des diarrhées ont été signalées plus fréquemment chez les patients de plus de 75 ans.

Déclaration des effets indésirables suspectés

	<p>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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.</p>
<p>4.9. Surdosage</p> <p>[...]</p>	<p>4.9. Surdosage</p> <p>[...]</p> <p>L'élimination du tadalafil par hémodialyse est négligeable.</p>
<p>- 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>- Classe pharmacothérapeutique : Urologiques, médicaments utilisés dans la dysfonction érectile, code ATC : G04BE08.</p> <p>[...]</p> <p>[...]</p> <p>Deux études cliniques ont évalué en ambulatoire chez 571 patients la période de réponse à CIALIS. CIALIS améliore de façon statistiquement significative la fonction érectile et la possibilité d'avoir un rapport sexuel réussi jusqu'à 24 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 16e minute après la prise de la dose par rapport au placebo. Les données recueillies au cours des études cliniques sur la base du questionnaire Sexual Encounter Profile (SEP) confirment ce délai de réponse et une supériorité statistiquement significative en faveur du tadalafil par rapport au placebo concernant la proportion de tentatives réussies de rapport sexuel sur une période allant jusqu'à 12 à 14 heures suivant l'administration de la dose et la tentative de rapport sexuel.</p> <p>[...]</p> <p>Lorsque le tadalafil et certains traitements antihypertenseurs oraux (y compris les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) ont été évalués au cours d'études d'interactions médicamenteuses, le tadalafil n'a pas augmenté de façon cliniquement significative les effets antihypertenseurs de ces traitements (cf section</p>	<p>- 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>- Classe pharmacothérapeutique : Urologiques, médicaments utilisés dans la dysfonction érectile, code ATC : G04BE08.</p> <p><u>Mécanisme d'action</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Effets pharmacodynamiques</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Efficacité et sécurité clinique</u></p> <p>Trois études cliniques ont évalué en ambulatoire chez 1054 patients la période de réponse au tadalafil à la demande. 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 16e minute après la prise de la dose par rapport au placebo.</p> <p>[...]</p>

4.5). 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 de CIALIS est contre-indiquée chez les patients qui reçoivent des dérivés nitrés sous n'importe quelle forme.

[...]

Deux études ont été conduites chez des hommes afin d'évaluer l'effet potentiel de CIALIS 10 mg et 20 mg, administré une fois par jour, sur la spermatogenèse. Les résultats de ces études n'ont pas mis en évidence de différence par rapport au placebo en ce qui concerne la proportion d'hommes présentant une diminution de 50% ou plus de la concentration du sperme. De plus, par rapport au placebo, aucun effet indésirable n'a été observé sur la modification moyenne du nombre, de la morphologie ou de la mobilité des spermatozoïdes, quelle que soit la dose administrée. Cependant, dans l'étude testant la dose de 10 mg de CIALIS, administrée une fois par jour pendant 6 mois, les résultats ont montré une diminution de la concentration moyenne du sperme par rapport au placebo. Cet effet n'a pas été observé dans l'étude avec une plus forte dose de CIALIS, 20 mg, administrée tous les jours pendant 6 mois. Aucun effet n'a par ailleurs été mis en évidence sur les concentrations moyennes de testostérone, d'hormone lutéinisante ou d'hormone folliculaire, que ce soit avec la dose de 10 mg ou de 20 mg de CIALIS par rapport au placebo. Les effets de l'administration quotidienne à plus long terme n'ont pas été établis (cf section 4.3 et 5.2).

[...]

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

[...]

Populations particulières

- Sujets âgés : Les sujets âgés sains (65 ans ou plus) avaient une clairance inférieure après administration orale de tadalafil, entraînant une exposition

[...]

Trois études ont été conduites chez des hommes pour évaluer l'effet potentiel de 10 mg de tadalafil (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).

[...]

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.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant du tadalafil dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

[...]

Populations particulières

Sujets âgés

Les sujets âgés sains (65 ans ou plus) avaient une clairance inférieure après

<p>systemique (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.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale : Des études de pharmacologie clinique réalisées chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine : 51 à 80 ml/ min) ou modérée (clairance à la créatinine : 31 à 50 ml/ min), l'exposition systémique (AUC) était supérieure à celle observée chez des sujets sains, après administration d'une dose de 10 mg. Dans une autre étude de pharmacologie clinique réalisée chez des sujets présentant une insuffisance rénale terminale traités par hémodialyse, l'exposition systémique (AUC) au tadalafil, après une dose de 10 mg, était comparable à l'exposition systémique des sujets sains. Aucune donnée n'est disponible sur l'administration de doses supérieures à 10 mg de tadalafil chez les patients atteints d'insuffisance rénale. - Insuffisance hépatique : [...]. Aucune donnée n'est disponible sur l'administration de doses supérieures à 10 mg de tadalafil chez les patients atteints d'insuffisance hépatiques. - Patients diabétiques : [...] 	<p>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.</p> <p><i>Insuffisance rénale</i> Des études de pharmacologie clinique utilisant des doses uniques de tadalafil (5 mg à 20 mg), ont montré que l'exposition au tadalafil (AUC) était approximativement doublée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 51 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine 31 à 50 ml/min), ainsi que chez les sujets présentant une insuffisance rénale terminale traités par hémodialyse. Chez les patients hémodialysés, la C_{max} était supérieure de 41 % à celle observée chez des sujets sains. L'élimination du tadalafil par hémodialyse est négligeable.</p> <p><i>Insuffisance hépatique</i> [...]. 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 en prise quotidienne de tadalafil chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.</p> <p><i>Patients diabétiques</i> [...]</p>
<p>5.3. Données de sécurité préclinique</p> <p>Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacotoxicologie, de génotoxicité, de cancérogenèse, et de toxicité de la reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.</p> <p>Aucun signe de tératogénicité, d'embryotoxicité ni de foetotoxicité n'a été observé chez des rates ou des souris recevant jusqu'à 1000 mg/kg/jour. Dans des études de développement pré et postnatal effectuées chez le rat, la dose sans effet était de 30 mg/kg/jour. Chez la rate gestante, l'AUC correspondant au produit sous forme libre à cette dose était environ 18 fois plus élevée que l'AUC déterminée pour une dose de 20 mg chez l'homme. [...]</p>	<p>5.3. Données de sécurité préclinique</p> <p>Les données non-cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.</p> <p>Aucun signe de tératogénicité, d'embryotoxicité ni de foetotoxicité n'a été observé chez des rates ou des souris recevant jusqu'à 1000 mg/kg/jour de tadalafil. Dans des études de développement prénatal et postnatal effectuées chez le rat, la dose sans effet était de 30 mg/kg/jour. Chez la rate gestante, l'AUC correspondant 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. [...]</p>