





TADALAFILO (ADCIRCA® / ELI LILLY)

Presentación	Grupo terapéutico		
CN 664452 Comp recub 20mg E/56 PVL= 520 €	G04BE : FÁRMACOS USADOS EN DISFUNCIÓN ERÉCTIL		
Excipientes	Naturaleza del recipiente		
Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio. Cubierta pelicular: lactosa monohidrato, hipromelosa, triacetina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), talco.	Blíster de aluminio		
Período de validez	Estabilidad		
3 años	-		
Solicitado por	Dra. Nauffal (Adjunta Servicio Neumología)		
Fecha solicitud	22/12/2010		
Fecha autorización en España	07/06/2010		
Intercambio terapéutico por/de	SILDENAFILO		

Estructura y mecanismo de acción

Tadalafilo es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5 (PDE5), una enzima presente en músculo liso, esquelético, plaquetas, riñón, pulmón y cerebelo. El mecanismo de acción es el mismo de sildenafilo, de modo que al impedir la degradación del GMPc favorece sus

efectos vasodilatadores y reduce la resistencia de los vasos pulmonares al flujo sanguíneo.

Indicaciones y posología

En la siguiente tabla se indican las indicaciones y la pauta posológica de sildenafilo y tadalafilo:

Principio activo	Indicación	Dosis
Sildenafilo (Revatio [®])	Tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (HAP) tipificada como grado funcional II y III de la OMS, para	D= 20mg /8h
Tadalafilo (Adcirca [®])	mejorar la capacidad de ejercicio, tanto idiopática como	D= 40mg /24h

Fecha: Julio 2011
Acta Nº: 073
Página 1 de 5







Pacientes ≥ 65 años: No requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal: En pacientes con IR de leve a moderada se recomienda iniciar con dosis de 20 mg /día y según respuesta incrementar hasta 40 mg /día. En caso de IR grave, no está recomendada la administración de tadalafilo.

Insuficiencia hepática: Se puede iniciar la terapia con dosis de 10mg/día en pacientes con cirrosis hepática leve a moderada (clasificación Child-Pugh clases A y B), que en caso necesario podría incrementarse a 20mg/día. No se ha estudiado en pacientes con cirrosis hepática grave (clasificación Child-Pugh clase C), por lo que se recomienda evitar su administración.

Niños y adolescentes: No se ha establecido la eficacia y seguridad en pacientes menores de 18 años.

Farmacocinética

Tadalafilo se absorbe bien por vía oral aunque su biodisponibilidad absoluta no está establecida. La concentración máxima se alcanza a las 4h tras la administración y ningún parámetro resulta afectado por la ingesta de alimentos. El volumen medio de distribución es aproximadamente 77 L y se une en un 94% a proteínas plasmáticas. Se metaboliza en hígado a través del citocromo P450 (CYP3A4), formándose un metabolito 13.000 veces menos selectivo de la PDE5. El aclaramiento medio es de 3,4 l/h y la semivida plasmática de 16 horas individuos sanos. Se excreta fundamentalmente por heces (66%) como metabolitos inactivos y en un 36% por orina.

Respecto a la interacción más característica que se produce entre sildenafilo y bosentan (inductor enzimático), no puede descartarse completamente en el caso de tadalafilo al metabolizarse igualmente vía hepática. Un estudio en individuos sanos muestra una reducción a

la exposición de tadalafilo de un 41,5%, tras el tratamiento con 40mg/día de tadalafilo y 125mg/12h de bosentan durante 10 días, aunque dicha interacción no muestra diferencias clínicamente relevantes.

Efectos adversos

Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia son: cefalea, náuseas, dispepsia, mialgia, dolor de espalda y de extremidades, nasofaringitis. Con menor frecuencia se ha comunicado migraña, visión borrosa, vómitos, rash. En general parece que el perfil de reacciones adversas es muy similar al de sildenafilo.

Análisis de la evidencia disponible

En el ensayo pivotal aleatorizado, dobleciego y controlado con placebo se evaluó la eficacia y seguridad de 40mg/día de tadalafilo en 405 pacientes con HAP incluidos en la clase II (32%) o III (65%) de la clasificación de la OMS. El grupo activo fue tratado con 2,5, 10, 20 ó 40 mg/día y alrededor de un 55% de pacientes de cada rama fue tratado también con bosentan (125 mg/12h). El grupo control recibió placebo y al mismo porcentaje se le administró bosentan. La variable principal determinó el incremento en la distancia media recorrida en 6 minutos, de manera que sólo el grupo de 40mg alcanzó un resultado significativo con una diferencia de 23,79 m respecto a placebo (p<0,001; 33m IC 95% 15-50 vs 9,21m). La mejora fue observada a las 8 semanas de tratamiento y mantenida a las 12 y 16 semanas. En un análisis por subgrupos se observó un aumento de 23m (IC 95% -2-38; p=0,09) en aquellos pacientes tratados conjuntamente con bosentan y de 44 m (IC 95% 20-69; p<0,01) en los que no recibieron bosentan. pacientes tratados con 40ma experimentaron menor empeoramiento del proceso que los tratados con dosis más bajas o placebo (((Galie 2009))). En cuanto

Fecha: Julio 2011 Acta Nº: 073







a los efectos adversos, se detectaron los siguientes:

Variable evaluada en el estudio	Tadalafilo 40 mg N=79	Placebo N=82
- Cefalea	42 %	15 %
- Diarrea	11 %	10 %
- Nauseas	11 %	6 %
- Dolor de espalda	10 %	6 %
- Dispepsia	10 %	2 %
- Sofocos	13 %	2 %
- Mialgias	14 %	4 %
- Disnea	6 %	4 %
- Dolor en miembros inferiores.	11 %	2 %
Discontinuación del tratamiento, debido a efectos secundarios.	16 %	16 %

En el estudio de extensión se prolonga el seguimiento hasta 58 semanas y se

mantienen los resultados observados inicialmente.

No existen estudios comparativos directos con la alternativa existente en el hospital. En el ensayo de sildenafilo frente a placebo el resultado de la misma variable principal, diferencia de la distancia recorrida en 6 minutos a las 12 semanas, fue similar para las dosis de 20mg/8h, 40mg/8h y 80 mg/8h: 45 m (IC95% 21-70), 46m (20-72) y 50m (23-77), respectivamente.

Por último, las recomendaciones en la Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar incluyen como recomendación de terapia en el grupo de los inhibidores de la PDE5 a sildenafilo con nivel de evidencia I-A y a tadalafilo con I-B.

Estudio económico

En la siguiente tabla se muestra el cálculo del coste por paciente relativo a las dosis reales más frecuentes de sildenafilo utilizadas en la UFPE durante un periodo de 6 meses (enero-junio 2011) y su extrapolación al coste anual:

	PVL Unitario	Pauta Coste/día/paciente	Coste incremental /día/paciente	Coste /6 meses	Coste incremental /6 meses	Coste /año	Coste incremental /año
TADALAFILO (ADCIRCA®) Comp 20mg	9,29 €	40mg/24h 18,58 €	•	3.390,9 €		6.781,7 €	
SILDENAFILO (REVATIO®) Comp 20mg		20 mg/8h: 16,38 €	-2,20 €	2.989,4 €	-401,5€	5.9787,€	-803 €
	5,46 €	40 mg/8h: 32,76 €	+14,18€	5.978,7 €	+2.587,8 €	11957,4 €	+5.175,7 €
		60 mg/8h: 49,14 €	+30,56 €	8.968,1 €	+5.577,2 €	17936,1 €	+11.154,4 €
		40 mg/12h: 21,84 €	+3,26 €	3.985,8 €	+594,9 €	7.9786€	+1.196,9 €

^aDatos procedentes del consumo de Revatio[®] en la UFPE correspondiente a 63 pacientes tratados en el periodo enerojunio de 2011.

Fecha: Julio 2011 Acta №: 073







En esta tabla se muestra el coste total para los 63 pacientes tratados en dicho periodo (se excluyen 2 pacientes en los que se usan pautas poco habituales) e igualmente su extrapolación a 1 año:

	Pauta (% pacientes): Coste/día/paciente	Coste /6 meses	Coste incremental /6 meses	Coste incremental /año	
TADALAFILO (ADCIRCA®) Comp 20mg	40mg/24h 18,58 €	206.841,8 €		-	
SILDENAFILO (REVATIO [®]) Comp 20mg	20 mg/8h (48%) 16,38 €	30 pacientes 89.680,5 €			
	40 mg/8h (33%) 32,76 €	21 pacientes 125.552,7 €			
	60 mg/8h (4,8%) 49,14 €	3 pacientes 26.904,2 €	+63.196,1 €	+126.392,2 €	
	40 mg/12h (11%) 21,84 €	7 pacientes 27.900,6 €			

Nivel y grado de la evidencia

- ✓ Fuentes de evidencia sobre tratamiento: MEDLINE.
- ✓ Estrategia de búsqueda: filtros metodológicos
 - o Libre: tadalafil
 - o Limits: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review.
- ✓ Nivel evidencia: I
- ✓ Grado de recomendación: B

Conclusiones

Tadalafilo es un nuevo inhibidor de la PDE5 indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) tipificada como grado funcional II y III de la OMS, para mejorar la capacidad de ejercicio, tanto idiopática como asociada a enfermedades del tejido conectivo. Se caracteriza por su larga semivida que permite la administración única diaria. La eficacia en cuanto al incremento de la

distancia recorrida en 6 minutos se ha demostrado en un ensayo clínico frente a placebo, pero no se dispone de comparación directa con sildenafilo, que es el actualmente utilizado en el hospital. Los resultados indirectos muestran una respuesta comparable con ambos medicamentos y un perfil de seguridad similar.

Alguna diferencia existe desde la perspectiva económica. Aunque a la dosis recomendada de ficha técnica se obtiene un coste similar, las diferencias se hacen notables respecto a las dosis más usuales de sildenafilo utilizadas en la práctica clínica.

En nuestra opinión aporta poca novedad respecto a lo ya existente, centrada sobre todo en la pauta única diaria, que a priori mejoraría el cumplimiento, y en el posible ahorro económico. No obstante, en la actualidad consideramos este último aspecto relevante, por lo que se recomienda la inclusión de tadalafilo en la







COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

Selección de medicamentos

GFT del Hospital, como sustitución a sildenafilo en los pacientes que se estime oportuno, pero realizando un adecuado seguimiento que permita determinar si con el tiempo también será necesario incrementar las dosis de tadalafilo, con lo que se igualarían costes y se podría prescindir de uno de los dos productos.

Grado Recomendación del CIM: B

Se incluye en la GFT con recomendaciones específicas

BIBLIOGRAFIA

- Tadalafil. Drug Evaluation Monographs. Drugdex[®] System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System[®]. 2011.
- 2. Adcirca®. BOT: Base de datos del Medicamento. Consejo General de Colegios

- Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: http://www.portalfarma.com (2011)
- 3. Informe EPAR de la European Medicines Agency. En: www.ema.europa.eu.
- Órpez Ramírez A y col. Tadalafilo en hipertensión pulmonar. Informe para la CFT del Hospital U. Virgen del Rocío. Disponible en la web de GENESIS.
- Wrishko RE, Dingemanse J, Yu A et al. Interacción farmacocinética de tadalafilo y bosentan en varones sanos. J Clin Pharmacol 2008;48:610-18.
- Galié N, Brundage BH, Ghofrani HA et al. Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation 2009;119:2894-903.
- Oudiz RJ, Beardsworth A, Chan MLS et al. Blindes, long-term safety and efficacy of tadalafil in treatment for pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2009:179, abstract A1042.
- 8. ESC Guidelines: Pulmonary Hypertension. In: http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/pulmonary-arterial-hypertension.aspx

Página 5 de 5

AUTORAS: Dra. E. Romá Sánchez

TIEMPO: 15 h Nº REGISTRO:02/11

Fecha: Julio 2011 Acta №: 073