

# TADALAFILO

## En el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

Informe de la Comisión de Farmacia  
HOSPITAL REINA SOFÍA CÓRDOBA

### 1.- Identificación del fármaco:

*Nombre Comercial:* Adcirca®  
*Presentaciones:* E/56 comprimidos 20mg  
*Laboratorio:* Eli Lilly  
*Precio adquisición:* PVL= 500,24 €.  
*Grupo Terapéutico:* G04BE08: inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5.

### 2.- Solicitud:

Dr. Arizón del Prado. Jefe Sección UGC Cardiología. Fecha solicitud: 3 marzo 2011

### 3.- Justificación y Resumen del informe:

#### 3.1 Resumen de las ventajas aportadas por el solicitante en la GINF:

- Presenta mayor eficacia que placebo en la capacidad de ejercicio, retraso de empeoramiento clínico, parámetros hemodinámicos, calidad de vida, y mantenimiento de estos los resultados de eficacia de las 16 semanas a largo plazo (12 meses)
- Buen perfil de seguridad.
- Mejor posología que sildenafil, lo que favorece el cumplimiento.
- Se prevé un menor coste que sildenafil.
- El posicionamiento previsto es la sustitución parcial de sildenafil, en aquellos pacientes con dosis altas de sildenafil.

#### 3.2. Resumen del informe

Tadalafil sólo se ha comparado con placebo. Los resultados que se obtienen parecen similares a los de sildenafil. En la subpoblación que además de tadalafil tenían tratamiento con bosentan, no se consiguió mejorar los resultados de tolerancia al ejercicio y mejora en la clase funcional.

La pauta de administración, una vez al día, sí es más cómoda que 3 veces al día, pero la diferencia de coste es prácticamente el coste neto de tadalafil., lo que supondría un gran impacto económico para el hospital, disponiendo de una alternativa similar.

Por otro lado, de los pacientes que están requiriendo dosis altas de sildenafil no hay comparación con tadalafil, por lo que el planteamiento de uso en este subgrupo de pacientes no estaría apoyado en ningún estudio que lo justifique.

La CFT acuerda su no inclusión en la Guía del Hospital, al ser de una eficacia y seguridad comparable a sildenafil. La única ventaja de la posología supondría un coste muy alto para el Hospital.

### 4.- Farmacología

#### Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación:

EMA: Está indicado en el tratamiento de la HAP grado funcional II y III de la OMS, para mejorar la capacidad al ejercicio. Se ha demostrado la eficacia en la HAP idiopática y en la asociada con enfermedades del tejido conjuntivo.

#### Mecanismo de acción

Es un vasodilatador que produce una relajación de la musculatura lisa vascular pulmonar, reduciendo la presión que el flujo sanguíneo ejerce sobre las paredes de los vasos pulmonares. Es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), presente en la vasculatura pulmonar. Este enzima es específica de la guanosin monofosfatasa cíclica (GMPc) responsable de la degradación del GMPc, la inhibición del enzima produce una elevación del GMPc, lo que lleva a una vasodilatación.

En los pacientes con hipertensión pulmonar esto puede llevar a la vasodilatación del lecho vascular pulmonar y, en menor grado, vasodilatación en la circulación sistémica.

#### Posología, forma de preparación y administración

La dosis recomendada es de 40 mg (2 x 20 mg) tomados una vez al día con o sin alimentos.

*Uso en pacientes de edad avanzada*

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

*Uso en pacientes con insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada se recomienda una dosis de inicio de 20 mg una vez al día. La dosis se puede incrementar hasta 40 mg una vez al día, en base a la eficacia y tolerabilidad individual. En pacientes con insuficiencia renal grave, no está recomendado.

**Uso en pacientes con insuficiencia hepática**

Debido a la limitada experiencia clínica en pacientes con cirrosis hepática leve a moderada (clasificación Child-Pugh clases A y B), tras dosis únicas de 10 mg, se puede considerar una dosis de inicio de 20 mg. En caso de prescribirse tadalafilo, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo. No se ha estudiado en pacientes con cirrosis hepática grave (clasificación Child-Pugh clase C), y por tanto no se recomienda la administración de tadalafilo

**Farmacocinética**

**Absorción:** Tadalafilo se absorbe por vía oral y la concentración plasmática máxima media (Cmax) se alcanza en un tiempo medio de 4 horas después de la dosificación. Ni la velocidad ni la magnitud de absorción de tadalafilo se ven influidos por la ingesta, por lo que puede tomarse con o sin alimentos. La hora de dosificación (mañana o tarde tras la administración de una dosis única de 10 mg) no tuvo efectos clínicos relevantes en la velocidad y la magnitud de absorción.

**Metabolismo:** sufre un metabolismo por N-desmetilación, fundamentalmente en el hígado, a través del isoenzima CYP3A4 (principalmente) y CYP2C9.

**Eliminación:** La semivida terminal plasmática es 16 horas en individuos sanos.

**Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación**

Características comparadas con otros medicamentos similares.			
Principio Activo	Tadalafilo	Sildenafil	Bosentan
Presentación	Comp 20mg	comp 20 mg	Tracleer ® comp 62,5-125 mg
Posología	40mg/24h	20 mg/8h	62,5-125 mg/12h
Indicaciones	hipertensión arterial pulmonar grado funcional II- III OMS.	hipertensión arterial pulmonar grado funcional II- III OMS.	hipertensión arterial pulmonar grado funcional III de la OMS.
Vía de administración	Oral	Oral	Oral

**5.- Evaluación de la eficacia:**

Se dispone del informe EPAR de la EMA (2009) y del ensayo clínico pivotal publicado en Circulation.

**Ensayo pivotal: Referencia : Galie N, Brindage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation 2009; 119: 2894-2903.**

- **Diseño:** multicéntrico, randomizado, doble ciego, comparado con placebo de 16 semanas de duración
- **Nº de pacientes:** 406 pacientes con hipertensión pulmonar arterial, **clase funcional II** (130 pacientes: 32%) **y III** (264 pacientes: 65%), según la OMS. 247 pacientes con HP **idiopática**, 95 con HP **asociada a enfermedad del tejido conectivo**.
- **Tratamiento grupo activo y grupo control:** 82 pacientes tadalafilo 2.5mg/24h, 80 pacientes tadalafilo 10mg/24h, 82 pacientes tadalafilo 20mg/24h, 79 pacientes tadalafilo 40mg/24h vs 82 pacientes del grupo placebo. (1:1:1:1). La randomización se estratificó en función del valor basal de la distancia recorrida en 6 minutos > ó < de 325m, el tipo de HAP y el uso de bosentan.
- **Variable principal:** la capacidad de realizar ejercicio, medido como la **diferencia de distancia recorrida en 6 minutos** respecto al inicio de tratamiento
- **Criterios de inclusión:** pacientes ≥12 años, >40 kg con hipertensión pulmonar arterial idiopática, asociada con enfermedad del tejido conectivo, al uso de anorexígenos, infección por VIH o reparación quirúrgica de lesiones cardíacas congénitas realizadas en el último año. Distancia basal recorrida en 6 minutos ≥150 m y ≤450 m. Si estaba en tratamiento con bosentan, debía estar a dosis de 125mg/12h o menos en las 12 semanas anteriores. ALT/AST < 3 veces el LSN.
- **Criterios de exclusión:** pacientes en tratamiento con epoprostenol (i.v), iloprost (i.v o i.h), treprostinil (s.c). Enfermedad hepática grave. Mujer embarazada o en periodo de lactancia.
- **Pérdidas:** 1 paciente no fue tratado. 341 pacientes completaron la semana 16 de tratamiento.
- **Tipo de análisis:** intención de tratar (ITT).

Resultados					
Variable evaluada a 16 sem	2.5mg	10mg	20mg	40mg	p
Variable principal: aumento de distancia recorrida en 6 min a las 16 semanas vs placebo (IC95)	14m (6-33)	20m (1-39)	27m (11-44)	33m (15-50)	p<0,01 sólo alcanzado con 40mg (valor preespecificado en el protocolo) Ns para 2.5mg
Subgrupo Pac naive				44m (20-69)	p<0.01
Subgrupo pac con bosentan				23m (-2 a 48)	p=0.09

Variables secundarias de interés: -cambio medio (DE) según Borg dyspnea score	-0.68 (1.76)	-0.36 (1.92)	-0.29 (2.08)	-0.70 (1.75)	No significativo vs placebo
-hemodinámica: cambio en la presión pulmonar arterial (mm Hg)			-8.5 (IC:-13, -4)	-4.3 (IC:-8, -1)	p<0,001, p=0.01

- Tadalafil mejoró, frente a placebo la capacidad de ejercicio medida a través de la distancia caminada en 6 minutos. Este efecto no se observó en el grupo de pacientes en tratamiento con bosentan.
- No hubo diferencias en la proporción de pacientes que mejoraban de clase funcional vs placebo. Aunque no se conoce exactamente el motivo, se considera que la alta proporción de pacientes con bosentan puede ser la causa. (el subgrupo de pacientes que no tenían bosentan sí mejoraba). El tiempo hasta el empeoramiento fue mejor con tadalafil 40mg (p=0.041)
- En el índice de disnea de Borg no hubo diferencias frente a placebo.
- La puntuación en la calidad de vida fue superior en el grupo de tadalafil 40mg.
- Los resultados en general, considerando sólo tadalafil 40mg no asociado a bosentan, parecen similares a los de sildenafil, aunque la heterogeneidad de los pacientes dificulta una comparación indirecta de este tipo. La asociación con bosentan pone de manifiesto una interacción farmacocinética entre ambos que supone una menor exposición sistémica de tadalafil. Pero, al contrario que sildenafil, tadalafil no incrementa el AUC de bosentan, lo que sugiere una eficacia menor en los pacientes que tengan prescritos tadalafil y bosentan.

En el informe de la EMA se recogen los resultados de tadalafil a 12 meses **en un estudio de extensión de este ensayo:**

-Los resultados de mejora en el test de la distancia caminada en 5 minutos se mantienen de la semana 16 a los doce meses:

Distancia en metros	Tadalafil 20mg	Tadalafil 40 mg
Media Basal (DE)	353.49 (64.49)	355.76 (77.60)
Semana 16	396.37 (77.01)	410.25 (86.57)
12 meses	401.52 (90.29)	400.26 (83.34)

-Sigue sin encontrarse mejora en la clase funcional de la OMS, encontrándose una dilución del efecto del tratamiento con tadalafil, atribuible quizás en parte a una disminución en la exposición a tadalafil.

Resultados que consiguió **sildenafil en su ensayo pivotal:**

**Referencia : Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2005, 353:2148-2157.**

- **Diseño:** multicéntrico, randomizado, doble ciego, comparado con terapia convencional de 12 semanas de duración  
- **Nº de pacientes:** 278 pacientes con hipertensión pulmonar arterial, **clase funcional II** (107 pacientes: **39 %**) y **III** (160 pacientes: **58%**), según la OMS. 175 pacientes con HP **idiopática**, 84 con HP **asociada a enfermedad del tejido conectivo** y 18 con HP **congénita**.

-**Tratamiento grupo activo y grupo control:** 69 pacientes *sildenafil 20 mg c/8h*, 67 pacientes *sildenafil 40 mg c/8h*, 71 pacientes *sildenafil 80 mg c/8h* vs 70 pacientes del grupo control (terapia convencional). (1:1:1:1). La **randomización** se hizo en función de la distancia recorrida <325 m o ≥325 m y el origen de la hipertensión pulmonar (HP).

- **Variable principal:** la capacidad de realizar ejercicio, medido como la **diferencia de distancia recorrida en 6 minutos** respecto al inicio de tratamiento

-**Criterios de inclusión:** pacientes ≥18 años, con hipertensión pulmonar arterial idiopática, asociada con enfermedad del tejido conectivo o reparación quirúrgica de lesiones cardíacas congénitas realizadas en los cinco últimos años. Solo se permitía utilizar digoxina, bloqueantes de canales de calcio, diuréticos, anticoagulantes orales y oxígeno como terapia convencional. Con presiones arterial pulmonar de ≥25mmHg en descanso. Distancia basal recorrida en 6 minutos ≥100 m y ≤450 m.

-**Criterios de exclusión:** pacientes en tratamiento con epoprostenol (i.v), bosentan (v.o), iloprost (i.v o i.h), treprostinil (s.c) y suplementos con L-arginina. Enfermedad hepática grave. Mujer embarazada o en periodo de lactancia.

- **Pérdidas:** 1 paciente no fue tratado. 265 pacientes completaron la semana 12 de tratamiento.

-**Tipo de análisis:** intención de tratar (ITT).

#### Resultados

Variable evaluada a 12 semanas	20mg c/8h sildenafil N (69)	40mg c/8h sildenafil N (68)	80mg c/8h sildenafil N (71)	Grupo control N(70)	p
Variable principal: - diferencia de distancia recorrida en 6 min a las 12 semanas	45 m (99% IC:21-70)	46 m (99% IC:20-72)	50 m (99% IC:23-77)	0	P<0,001
Variables secundarias de interés: -cambios según Borg dyspnea score ( de 0-10)	1	0	-1	-	No significativo

-mejora de, al menos, una clase funcional según la clasificación de HP de la OMS (clase I-IV)	28% (95% IC:9-33)	36%* (95% IC:16-42)	42%* (95% IC:22-48)	7%	P<0,001
---	----------------------	------------------------	------------------------	----	---------

Además en el estudio de **Hoepfer (2004)** que es una serie de casos dirigidos a mostrar la eficacia de sildenafil asociado a bosentan, se incrementa en 2 minutos la tolerancia al ejercicio en la prueba de 6 minutos ( $p<0.007$ ), y además mejora la clasificación de la NYHA, índice cardíaco y test de ejercicio cardíaco.

Otro estudio de **Mathai (2007)** es una serie de casos dirigidos a mostrar la eficacia de sildenafil asociado a bosentan en pacientes con HAP de origen idiopático o asociada a esclerodermia. El periodo observacional es de 3 meses donde se incluyen 25 pacientes con una clasificación I/II/III/IV según la NYHA. Se administraron dosis de sildenafil entre 25-100 mg/8 horas. En los pacientes con hipertensión idiopática se mejoró la clasificación NYHA y la distancia recorrida en 6 minutos, no sucedió en los pacientes con esclerodermia asociada a HP.

## 6.- Evaluación de la seguridad

### Descripción de los efectos adversos más significativos

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, en  $\geq 10\%$  de los sujetos tratados con tadalafil 40 mg fueron: cefalea, náusea, dolor de espalda, dispepsia, rubor, mialgia, nasofaringitis y dolor en las extremidades. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. Los datos de reacciones adversas en pacientes mayores de 75 años son limitados. Como efectos adversos muy frecuentes  $>10\%$  están:

Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas
Trastornos vasculares	Rubor
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Nasofaringitis
Trastornos gastrointestinales	Naúseas, dispepsia
Trastornos músculo esqueléticos	Mialgia, dolor de espalda, dolor de las extremidades

Como efectos adversos frecuentes, 1-10% están:

Sistema inmunológico	Hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Migraña
Trastornos cardíacos	Dolor torácico, palpitaciones
Trastornos respiratorios	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, reflujo gastroesofágico
Trastornos de la piel	Rash
Trastornos oculares	Visión borrosa
Trastornos vasculares	Hipotensión
Trastornos del aparato reproductor	Aumento del sangrado uterino, priapismo
Trastornos generales y en el lugar de la administración	Edema facial, dolor torácico

### Precauciones de empleo

#### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes.
- IAM en los 90 días previos.
- Hipertensión grave
- En combinación con productores de óxido nítrico o nitratos.
- En pacientes que han perdido la visión en un ojo debido a neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica.

#### Interacciones

El metabolismo de tadalafil está mediado por el citocromo P450 isoformas 3A4 (principalmente) y 2C9, por lo que los inhibidores e inductores de estas isoenzimas pueden aumentar o reducir la concentración de sildenafil.

- Son inhibidores del citocromo: itraconazol, ketoconazol, eritromicina, ritonavir, saquinavir, zumo de pomelo (inhibidor débil).
- Son inductores del citocromo: carbamazepina, cimetidina, fenitoina, fenobarbital, rifampicina y la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*),

### **Antagonistas de los receptores de la endotelina-1 (por ejemplo bosentán)**

Bosentán (125 mg dos veces al día), un sustrato de las isoformas CYP2C9 y CYP3A4, y un inductor moderado de las isoformas CYP3A4, CYP2C9 y posiblemente CYP2C19, redujo la exposición sistémica a tadalafilo (40 mg una vez al día) en un 42%, así como la Cmax en un 27%, tras la administración conjunta de múltiples dosis. La reducción es del mismo orden que la encontrada entre bosentan y sildenafil.

Al contrario que sildenafil, tadalafilo no incrementa el AUC de bosentan, lo que sugiere una eficacia menor en los pacientes que tengan prescritos tadalafilo y bosentan. De hecho en el ensayo clínico PHIRST, no se encontró mayor eficacia de tadalafilo en pacientes sometidos a tratamiento con bosentán respecto a la que se encontró en el grupo de bosentan+placebo.

### **Anticonceptivos orales**

En el estado de equilibrio, tadalafilo (40 mg una vez al día) incrementó la exposición (AUC) al etinilestradiol en un 26% así como el valor de Cmax en un 70%, en relación con los valores de anticonceptivos orales administrados con placebo. No se observó un efecto estadísticamente significativo de tadalafilo sobre levonorgestrel. Debe tenerse en cuenta ya que la mayoría de pacientes son mujeres.

## **7.- Evaluación del coste**

Coste comparativo		
	TADALAFILO 20mg	SILDENAFILO * 20 mg (FM)
Precio unitario (PVL+ Dto+IVA)	9.2 €	0.026 €
Posología	40mg/24h	20 mg/8h-50mg/8h
Coste mes	552 €	2.34-5.85 €
Coste tratamiento/paciente/año	6716 €	28.47-71.17 €

\*Sildenafil como fórmula magistral elaborada por la UGC Farmacia

## **8.- Conclusiones**

EFICACIA. Tadalafilo es un vasodilatador inhibidor selectivo de la PDE5, indicado en el tratamiento de la HAP grado funcional II-III de la OMS, para mejorar la capacidad al ejercicio. Sus resultados en monoterapia son similares a los de sildenafil. En combinación con bosentan, al contrario que sildenafil, no parece mejorar los resultados.

SEGURIDAD. Tadalafilo es un fármaco bien tolerado, los efectos adversos más frecuentes con una incidencia >10% son: cefalea, náusea, dolor de espalda, dispepsia, rubor, mialgia, nasofaringitis y dolor en las extremidades.

PAUTA. La pauta de dosificación de tadalafilo, por ficha técnica, es mejor que la de sildenafil. 1 vez al día frente a cada 8h.

COSTE. El coste por paciente/año de las especialidades farmacéuticas es similar, pero al existir ya principio activo de sildenafil, este no supone prácticamente coste, por los 6700 euros año para cada paciente con tadalafilo.

## **9.- Bibliografía**

1. Ficha Técnica de Sildenafil (Revatio®). Laboratorios Pfizer. 2005.
2. Ficha Técnica de Tadalafilo (Adcirca®). Laboratorios Lilly. 2010.
3. Comité for Medicinal Products for Human Use. European Public Assessment Report (EPAR). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001021/WC500032788.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001021/WC500032788.pdf)
4. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N. Engl J Med 2005, 353;2148-2157.
5. Galie N, Brindage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation 2009; 119: 2894-2903
6. Hoepfer MM, Faulenbach C, Golpon H, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2004 Dec; 24(6):1007-10
7. Mathai S.C, Girgis R.E, Fisher M.R, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2007 Mar;29(3):469-75.