

TALIS® (Tadalafil)

INTRODUCCIÓN

Talis® (Tadalafil) es un tratamiento oral para la disfunción eréctil. Talis® es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa del monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) tipo 5 (PDE5). El tadalafil tiene la fórmula empírica $C_{22}H_{19}N_3O_4$ con un peso molecular de 389,41. La designación química es pirazino[1',2':1,6]piridino[3,4-b]indole-1,4-dione,6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-,(6R,12aR)-. Es un polvo cristalino que es prácticamente insoluble en agua y ligeramente soluble en etanol.

Talis® es un comprimido para administración oral. Cada comprimidos contiene 20 mg de tadalafil.

FARMACODINAMIA

MECANISMO DE ACCIÓN

La erección peniana durante la estimulación sexual es debida a un aumento del flujo sanguíneo por la relajación de las arterias del pene y del músculo liso de los cuerpos cavernosos. Esta relajación del músculo liso esta mediada por la liberación de óxido nítrico (NO) de los terminales nerviosos y de las células endoteliales, el cual estimula la síntesis del cGMP. El cGMP determina la relajación del músculo liso y aumenta el flujo sanguíneo en los cuerpos cavernosos. La inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) potencia la función eréctil mediante el aumento de la cantidad de cGMP. El tadalafil inhibe la PDE5. Dado que se requiere la estimulación sexual para iniciar la liberación local de óxido nítrico, la inhibición de la PDE5 por el tadalafil no tiene efecto en ausencia de estimulación sexual.

Estudios in Vitro han demostrado que el tadalafil es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 se encuentra en el músculo liso de los cuerpos cavernosos, músculo liso vascular y visceral, músculo esquelético, plaquetas, riñón, pulmón, cerebelo y páncreas.

Los estudios in vitro han demostrado que el efecto del tadalafil es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas. Estos estudios han mostrado que el tadalafil es más de 10.000 veces más potente sobre la PDE5 que sobre las enzimas PDE1, PDE2, PDE4 Y PDE7 que se encuentran en el corazón, en el cerebro, vasos sanguíneos, hígado, leucocitos, músculo esquelético, y otros órganos, Además , el tadalafil es 700 veces más potente sobre la PDE5 que sobre la enzima PDE6, la cual se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. El tadalafil es más de 9.000 veces más potente activando la PDE5 que las enzimas PDE8, PDE9 y PDE10 Y 14 veces más potente sobre la PDE5 que sobre la enzima PDE11A1, una enzima que se encuentra en el músculo esquelético.

El tadalafil inhibe la actividad de la enzima recombinante humana PDE11A1 en concentraciones dentro del rango terapéutico. El rol fisiológico y las consecuencias clínicas de la inhibición de la actividad PDE11 en humanos no ha sido definida aún.

FARMACOCINETICA

INTRODUCCIÓN

En un entorno de dosis de 2.5 a 20 mg, la exposición al tadalafil (medida por el Area Bajo la Curva) aumenta en forma proporcional con la dosis en sujetos sanos. Las concentraciones al estado de equilibrio se alcanzan después de 5 días de administrarlo una vez por día, y la exposición es 1,6 veces mayor que luego de una única dosis. El tadalafil se elimina en forma predominante mediante por metabolismo hepático, principalmente mediante el Citocromo P450 3A4 (CYP3A4) .

El uso concomitante de potente inhibidores del CYP3A4 tales como el ritonavir o ketoconazole resulta en un aumento significativo en los valores del ABC del tadalafil

ABSORCION Y DISTRIBUCIÓN

Luego de administración de una única dosis , la concentración plasmática máxima (Cmax) observada de tadalafil se alcanza entre 30 minutos y 6 horas (mediana de 2 horas) . No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de tadalafil luego de

administración oral. La velocidad y la magnitud de la absorción de tadalafil no se ven influidas por las comidas, por lo tanto Talis® se puede tomar con o sin las comidas.

EL volumen de distribución luego de administración oral es de aproximadamente 63 L, lo que indica que el tadalafil se distribuye en los tejidos. En concentraciones terapéuticas el 94% del tadalafil plasmático se encuentra unido a las proteínas.

Menos del 0,0005% de la dosis administrada se encontró en el semen de sujetos sanos.

METABOLISMO Y ELIMINACIÓN

El tadalafil se metaboliza predominantemente por el CYP3A4 a un metabolito catecólico. Este metabolito catecol sufre una amplia metilación y glucoronidación para formar el metilcatecol y el conjugado metilcatecolglucorónido, respectivamente. El principal metabolito circulante es el metilcatecol glucorónido. Las concentraciones del metilcatecol son menos del 10% de la concentración del glucorónido. La información obtenida de estudios in Vitro sugieren que los metabolitos no serían farmacológicamente activos en las concentraciones observadas.

El clearance oral del tadalafil es de 2,5 L/hr y la vida media de eliminación es de 17,5 horas en sujetos sanos. El tadalafil se excreta predominantemente como metabolitos, principalmente en la heces (aproximadamente el 61% de la dosis) y en menor grado en la orina (aproximadamente 36% de la dosis)

FARMACOCINETICA ESPECIAL

Geriatría.- Sujetos varones sanos de 65 años o más, tuvieron un clearance oral de tadalafil más bajo que sujetos sanos de entre 19 y 45 años de edad. Esto determinó una exposición (ABC) 25% mayor sin efecto sobre la Cmax. Sin embargo no se justifica ajustar la dosis basados únicamente en la edad. Sin embargo se debe considerar que algunos individuos mayores pueden tener mayor sensibilidad a la medicación.

Pediatría.- El tadalafil no ha sido evaluado en individuos menores de 18 años.

Falla hepática.- En estudios de farmacología clínica, la exposición al tadalafil (ABC) en sujetos con falla hepática (Clase A o B de Child-Pugh) fue comparable a la exposición en sujetos sanos a los que se les administró una dosis de 10 mg. No disponemos de datos con dosis mayores de 10 mg de tadalafil en pacientes con falla hepática. Para pacientes con falla hepática

grave (Clase C de Child-Pugh) la evidencia disponible es insuficiente. Por lo tanto, los pacientes con falla hepática leve a moderada no debe recibir dosis de tadalafil mayores de 10 mg y no se recomienda el uso de tadalafil en pacientes con falla hepática severa.

Falla renal.- En estudios de farmacología clínica en los cuales se usó una dosis única de tadalafil (5 a 10 mg) la exposición al fármaco (medida por el ABC) se duplicó en sujetos con insuficiencia renal leve (Cl de creatinina de 51 a 80 mL/min) o moderada (Cl de creatinina de 31 a 50 mL/min). En aquellos sujetos con una enfermedad renal terminal que se encuentran en hemodiálisis , hubo un aumento del doble de la Cmax y un aumento de 2,7 a 4,1 veces en el ABC luego de administrar una única dosis de 10 a 20 mg de tadalafil .

La exposición al metilcatecol total (tanto libre como conjugado) fue de 2 a 4 veces mayor en pacientes con insuficiencia renal , comparados con controles normales. La hemodiálisis (realizada entre 24 y 30 horas post-dosis) prácticamente no contribuye a la eliminación de tadalafil o sus metabolitos.

En un estudio de farmacología clínica (n=28) en el cual se administró una dosis de 10 mg el dolor de espalda fue el evento adverso limitante en pacientes hombres con insuficiencia renal moderada. Sin embargo cuando se administró 5 mg , la incidencia y severidad del dolor de espaldas no fue significativamente diferente que en la población general. En pacientes en hemodiálisis que tomaban 10 o 20 mg de tadalafil no se comunicaron casos de dolor de espaldas.

Por lo tanto la dosis de tadalafil se debe limitar a 5 mg una vez por día en pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal en estadio terminal. En aquellos pacientes con insuficiencia renal moderada se recomienda una dosis de inicio de 5 mg una vez por día ; la dosis máxima recomendada es de 10 mg no más de una vez cada 48 horas. En pacientes con insuficiencia renal moderada no es necesario ajustar la dosis.

Pacientes con diabetes melitus.- En pacientes varones con diabetes melitus a los cuales se les administró tadalafil a una dosis de 10 mg, la exposición al fármaco (medida por el ABC) se redujo aproximadamente en un 19 % y la

Cmax fue 5% más baja que la observada en sujetos sanos. No se considera necesario ajustar la dosis.

FARMACODINAMIA

Efectos sobre la presión arterial.- El tadalafil administrado a voluntarios varones sanos no produjo diferencias significativas, comparado al placebo, en la presión sistólica y diastólica en posición supina (la diferencia de la disminución media máxima es de 1.6/0.8 mmHg, respectivamente), ni en la presión arterial sistólica y diastólica con el sujeto de pie (la diferencia de la disminución media máxima es de 0,2/4,6 mmHg, respectivamente). No se constató un efecto significativo sobre la frecuencia cardiaca.

Efecto sobre la presión arterial cuando el tadalafil se administra con nitratos.- En estudios de farmacología clínica se ha demostrado que el tadalafil administrado en dosis de 5 a 20 mg potencia el efecto hipotensor de los nitratos. Por lo tanto, el uso de tadalafil en pacientes tomando cualquier forma de nitratos está contraindicado.

Se llevó a cabo un estudio para evaluar el grado de interacción entre la nitroglicerina y el tadalafil, en caso que se necesitara la nitroglicerina en un situación de emergencia luego de haber tomado tadalafil. Fue un estudio doble-ciego, controlado por placebo y cruzado en 150 sujetos varones de por lo menos 40 años de edad (incluyendo sujetos con diabetes mellitas y/o hipertensión controlada y que reciben dosis diarias de 20 mg de tadalafil o placebo durante 7 días. Se les administró a los sujetos una única dosis de 0.4 mg de nitroglicerina sublingual en tiempos pre-determinados, luego de su última dosis de tadalafil (2,4,8, 24, 48, 72 y 96 horas luego de tomar tadalafil) . El objetivo del estudio era determinar en que momento luego de tomar tadalafil no se observa más el efecto sobre la presión sanguínea. En este estudio se constató una interacción significativa entre el tadalafil y la nitroglicerina en cada control hasta las 24 horas. A las 48 horas, de acuerdo a las mediciones hemodinámicas, no se observó más la interacción entre el tadalafil y la nitroglicerina, aunque algunos sujetos que habían tomado tadalafil comparados

con el placebo experimentaron una mayor disminución de la presión arterial. Luego de las 48 horas , la interacción fue indetectable.

Por lo tanto está contraindicado el tadalafil administrado concomitantemente con nitratos . Cuando la administración de nitratos es considerada necesaria desde el punto de vista médico (por ej., en una situación clínica con riesgo de vida) antes de considerar la administración de nitratos se deben dejar pasar por lo menos 48 horas luego de la última dosis de tadalafil. En tales circunstancias, los nitratos se deben administrar bajo supervisión médica cercana con monitoreo hemodinámico apropiado.

Efectos sobre el stress-test.- El efecto de tadalafil sobre la función cardíaca, la hemodinamia y la tolerancia al ejercicio se investigó en un único estudio de farmacología clínica. En este estudio ciego, se reclutaron 23 pacientes con enfermedad de las arterias coronarias estable y con evidencia de isquemia cardíaca inducida por el ejercicio. El “endpoint” primario fue el tiempo hasta la aparición de la isquemia. La diferencia media en el tiempo total de ejercicio fue de 3 segundos (tadalafil 10 mg menos el placebo), que no es una diferencia clínicamente relevante. El análisis estadístico demostró que el tadalafil no fue inferior al placebo en relación al tiempo hasta la aparición de isquemia. Se hace notar en este estudio que algunos sujetos que recibieron el tadalafil seguido por nitroglicerina sublingual en el periodo post-ejercicio, se observó una reducción significativa de la presión sanguínea. Esto es consistente con el efecto potenciador de la hipotensión producida por los nitratos, descrito para el tadalafil.

Efecto sobre la visión.- Mediante el test de Farnsworth-Munsell 100-Hue se ha demostrado que dosis únicas de inhibidores de la fosfodiesterasas producen un defecto transitorio y dosis dependiente de la discriminación de colores (azul/verde), con un efecto pico cercano al tiempo del pico de niveles plasmáticos. Este hallazgo es consistente con la inhibición de la PDE6, la cual está involucrada en la fototransducción de la retina. Se llevó a cabo un estudio para evaluar los efectos una dosis única de tadalafil 40 mg sobre la visión (n=59), no se constataron efectos sobre la agudeza visual, presión intraocular, o sobre la pupilometría. Revisando todos los estudios con tadalafil las

comunicaciones de cambios en la visión de los colores fueron raras (<0.1% de los pacientes).

Efectos sobre las características del esperma.- No se han constatado efectos clínicamente relevantes sobre la concentración del esperma, conteo de esperma, motilidad o morfología en humanos que participaron de estudios controlados con placebo en los cuales el tadalafil fue administrado diariamente a la dosis de 10 mg (n=240) o 20 mg (n=217) durante 6 meses. Además, el tadalafil no tiene efecto sobre los niveles séricos de testosterona, hormona luteinizante, o hormona folículo estimulante.

Efectos sobre la electrofisiología cardíaca.- Se evaluó el efecto de una dosis única de 100 mg de tadalafil sobre el intervalo QT en el momento del pico de la concentración del fármaco en un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo y tratamiento activo (ibutilide i.v.) y cruzado en 90 voluntarios varones sanos con edades entre 18 y 53 años. El cambio medio del QTc (corrección del QT de Fridericia) para el tadalafil en relación al placebo fue de 3,5 milisegundos (90%IC=1,9-5,1). El cambio medio del QTc (corrección del QT Individual) para el tadalafil en relación al placebo fue de 2,8 milisegundos (90%IC=1,2-4,4). Se eligió una dosis de 100 mg de tadalafil (5 veces mayor que la dosis más alta recomendada) porque esta dosis determina una exposición del fármaco similar a las observadas cuando se coadministra el tadalafil con potentes inhibidores del CYP3A4 o en la falla renal. En este estudio el aumento medio de la frecuencia cardíaca asociado con una dosis de 100 mg de tadalafil comparado con el placebo fue de 3.1 latido por minuto.

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia y la seguridad de tadalafil en el tratamiento de la disfunción eréctil ha sido evaluado en 22 estudios clínicos de hasta 24 semanas de duración y que involucraron a más de 4000 pacientes. El tadalafil cuando se lo administra a demanda hasta una vez por día, mejora la función eréctil en hombres con disfunción eréctil.

Diseño del estudio.- EL tadalafil se estudió en la población general con disfunción eréctil (DE) en 7 estudios aleatorizados, multicéntricos, doble-ciego,

controlado con placebo y en grupos paralelos. En estos estudios se evaluó la eficacia primaria y la seguridad de tadalafil durante 12 semanas. Otros estudios sobre la eficacia y la seguridad del tadalafil en la DE se llevaron a cabo en pacientes con diabetes mellitus y en pacientes que desarrollaron DE post prostactectomia radical bilateral.

En estos 7 estudios el tadalafil fue tomado a demanda , a dosis que fluctuaron de 2,5 hasta 20 mg , una vez por día. Los pacientes eran libre de elegir el intervalo entre las administraciones y el momento de la relación sexual. No se restringieron la comida ni el alcohol.

Se utilizaron varias herramientas de medición para evaluar le efecto de tadalafil sobre la función eréctil. Por ejemplo se utilizó el dominio de Disfunción Eréctil (EF) de la “Internacional Index of Erectile Function” (IIEF) y las preguntas 2 (inserción del pene) y 3 (mantenimiento de la erección) del Sexual Encounter Profile (SEP2, SEP3)

Resultados.- Los dos primeros ensayos de eficacia y seguridad realizados en los EE.UU. incluyeron un total de 402 pacientes hombres con DE, con una edad media de 59 años (rango de 27 a 87) . La población fue 78% blanca, 14% negra , 7% hispana y 1% de otras etnias. Se incluyeron DE de distinta severidad, etiologias (orgánicas, psicogénicas , mixtas) y con múltiples condiciones comórvidas, incluyendo diabetes mellitas , hipertensión, y otras enfermedades cardiovasculares. La mayoría de los pacientes habían sufrido de DE durante por lo menos 1 año. El estudio A se realizó primariamente en centros académicos. El estudio B se realizó en la práctica urológica ambulatoria de la comunidad. En cada uno de estos dos estudios, el tadalafil mejorías estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en las tres variables primarias de eficacia (ver Tabla I) . El efecto del tratamiento de tadalafil no disminuyó con el tiempo.

Ensayos de Disfunción Eréctil en la Población General.- Los 5 estudios de eficacia y seguridad conducidos en la población general con DE fuera de los EE.UU. incluyeron 1112 pacientes , con una edad promedio de 59 años (rango de 21 a 82 años). Esta poblacón estaba integrada por 76 % blancos, 1 % negros, 3 % hispánicos y 20 % de otras etnias. Se incluyeron DE de distinta

severidad, etiologías (orgánicas, psicogénicas , mixtas) y con múltiples condiciones comórbidas, incluyendo diabetes mellitas , hipertensión, y otras enfermedades cardiovasculares. La mayoría de los pacientes habían sufrido de DE durante por lo menos 1 año. En cada uno de estos dos estudios, el tadalafil mejoró estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en las tres variables primarias de eficacia (ver Tabla II, III y IV) . El efecto del tratamiento de tadalafil no disminuyó con el tiempo.

TABLA I.- Endpoints promedio y cambio desde la línea de base para las variables de eficacia primarias en los dos estudios primarios en los EE.UU.

	Estudio A			Estudio B		
	Placebo (n=49)	Tadalafil 20 mg (n=146)	Valor P	Placebo (n=48)	Tadalafil 20 mg (n=159)	Valor P
EF score						
Endpoint	13,5	19,5		13,6	22,5	
Cambio desde la línea de base	-0.2	6,9	<0.001	0,3	9,3	<0.001
SEP2						
Endpoint	39%	62%		43%	77%	
Cambio desde la línea de base	2%	26%	<0.001	2%	32%	<0.001
SEP3						
Endpoint	25%	50%		23%	64%	
Cambio desde la línea de base	5%	34%	<0.001	4%	44%	<0.001

TABLA II.- Endpoint promedio y cambio desde la línea de base para el Dominio EF del IIEFF en la población general con Disfunción Eréctil en 5 estudios primarios fuera de los EE.UU.

	Placebo	Tadalafil 5 mg	Tadalafil 10 mg	Tadalafil 20 mg
Estudio C				
<i>Endpoint (cambio desde la línea de base)</i>	15,0 [0,7]	17,9 [4,0]	20,0 [5,6]	
<i>Valor de P</i>		<i>P=.006</i>	<i>P=<.001</i>	
Estudio D				
<i>Endpoint (cambio desde la línea de base)</i>	14,4 [1,1]	17,5 [5,1]	20,6 [6,0]	
<i>Valor de P</i>		<i>P=.002</i>	<i>P<.001</i>	
Estudio E				
<i>Endpoint (cambio desde la línea de base)</i>	18,1 [2,6]		22,6 [8,1]	25,0 [8,0]
<i>Valor de P</i>			<i>P<.001</i>	<i>P<.001</i>
Estudio F				
<i>Endpoint (cambio desde la línea de base)</i>	12,7 [-1,6]			22,8 [6,8]
<i>Valor de P</i>				<i>P<.001</i>
Estudio G				
<i>Endpoint (cambio desde la línea de base)</i>	14,5 [-0,9]		21,2 [6,6]	23,3 [8,0]
<i>Valor de P</i>			<i>P<.001</i>	<i>P<.001</i>

TABLA III.- Tasa de éxito post-línea de base y cambio desde la línea de base para la pregunta 2 del SEP en la población general con Disfunción Eréctil en 5 ensayos primarios fuera de los EE.UU.

	Placebo	Tadalafil 5 mg	Tadalafil 10 mg	Tadalafil 20 mg
Estudio C				
<i>Endpoint (cambio desde la línea de base)</i>	49% [6%]	57% [15%]	73% [29%]	
<i>Valor de P</i>		P=.063	P<.001	
Estudio D				
<i>Endpoint (cambio desde la línea de base)</i>	46% [2%]	56% [18%]	68% [15%]	
<i>Valor de P</i>		P=.008	P<.001	
Estudio E				
<i>Endpoint (cambio desde la línea de base)</i>	55% [10%]		77% [35%]	85% [35%]
<i>Valor de P</i>			P<.001	P<.001
Estudio F				
<i>Endpoint (cambio desde la línea de base)</i>	42% [-8%]			81% [27%]
<i>Valor de P</i>				P<.001
Estudio G				
<i>Endpoint (cambio desde la línea de base)</i>	45% [-6%]		73% [21%]	76% [21%]
<i>Valor de P</i>			P<.001	P<.001

TABLA IV.- Tasa de éxito post-línea de base y cambio desde la línea de base para la pregunta 3 del SEP en la población general con Disfunción Eréctil en 5 ensayos primarios fuera de los EE.UU.

	Placebo	Tadalafil 5 mg	Tadalafil 10 mg	Tadalafil 20 mg
Estudio C				
<i>Endpoint (cambio desde la línea de base)</i>	26%[4%]	38% [19%]	58% [32%]	
<i>Valor de P</i>		<i>P=.040</i>	<i>P<.001</i>	
Estudio D				
<i>Endpoint (cambio desde la línea de base)</i>	28% [4%]	42% [24%]	51% [26%]	
<i>Valor de P</i>		<i>P<.001</i>	<i>P<.001</i>	
Estudio E				
<i>Endpoint (cambio desde la línea de base)</i>	43% [15%]		70% [48%]	78% [50%]
<i>Valor de P</i>			<i>P<.001</i>	<i>P<.001</i>
Estudio F				
<i>Endpoint (cambio desde la línea de base)</i>	27% [1%]			74% [40%]
<i>Valor de P</i>				<i>P<.001</i>
Estudio G				
<i>Endpoint (cambio desde la línea de base)</i>	32% [5%]		57% [33%]	62% [29%]
<i>Valor de P</i>			<i>P<.001</i>	<i>P<.001</i>

Además , hubo mejorías en los puntajes de los dominios EF , tasa de éxito calculadas a partir de las preguntas 2 y 3 del SEP y en la mejoría en las erecciones comunicadas por lo pacientes con disfunción eréctil, en todos los

grados de severidad de la enfermedad, que tomaban tadalafil comparado con los pacientes que tomaban placebo.

Por lo tanto en los 7 estudios primarios de eficacia y seguridad , el tadalafil mostró una mejoría estadísticamente significativa en la capacidad de los pacientes para lograr una erección suficiente para la penetración vaginal y para para mantener la erección suficiente tiempo para lograr un acto sexual exitoso.

Eficacia en pacientes con Diabetes Mellitus y DE.- El tadalafil ha demostrado que es eficaz para tratar la DE en pacientes con diabetes mellitus. En los 7 estudios primarios de eficacia y seguridad en la población general con DE (n=235) y en un estudio que evaluó específicamente el tadalafil en pacientes con DE con diabetes tipo I o tipo II (n=216). En este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y diseñado en grupos paralelos el tadalafil demostró una mejoría en la función eréctil estadísticamente significativa y clínicamente relevante (ver Tabla V) .

TABLA V .- Endpoint promedio y cambio desde la línea de base para las variables primarias de eficacia en un estudio de Disfunción Eréctil en pacientes con Diabetes.

	Placebo	Tadalafil 10 mg	Tadalafil 20 mg	
	(n=71)	(n=73)	(n=72)	Valor P
Puntaje de EF				
<i>Endpoint [Cambio desde la línea de base]</i>	12,2[0,1]	19,3[6,4]	18,7[7,3]	<.001
Puntaje SEP2				
<i>Endpoint [Cambio desde la línea de base]</i>	30%[-4%]	57%[22%]	54%[23%]	<.001
Puntaje SEP3				
<i>Endpoint [Cambio desde la línea de base]</i>	20%[2%]	48%[28%]	42%[29%]	<.001

Estudios en pacientes con Disfunción Eréctil luego de prostactectomía radical.-

El tadalafil ha mostrado ser eficaz en pacientes que desarrollaron DE luego de ser sometidos a prostatectomía radical con conservación de los nervios. En un estudio prospectivo, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo en esta población (n=303), el tadenafil demostró una mejoría de la función eréctil clínicamente relevante y estadísticamente significativa.

Estudio para determinar el uso óptimo de tadalafil.- Se han realizado varios estudios con el objetivo de determinar el uso óptimo del tadalafil en el tratamiento de la DE. En uno de esos estudios se determinó el porcentaje de pacientes que lograron una erección exitosa dentro de los 30 minutos de tomar la dosis. A los 30 minutos o antes 35% (26/74), 38% (28/74) y 52 % (39/75) pacientes en el grupo placebo, 10 mg y 20 mg , respectivamente , reportaron una erección exitosa.

Se realizaron dos estudios para evaluar la eficacia de tadalafil en un momento dado luego de tomar la dosis, específicamente a las 24 y 36 horas luego de la dosis.

En el primero de estos de estos estudios 348 pacientes con DE se aleatorizaron a placebo o tadalafil 20 mg . Los resultados demostraron una diferencia entre el grupo placebo y el grupo de tadalafil en cada uno de los tiempos predeterminados. A las 24 horas 53/144 pacientes (37%) comunicaron por lo menos 1 una copulación exitosa en el grupo placebo vs. 84/118 pacientes (64%) en el grupo de tadalafil 20 mg. A las 36 horas 49/133 pacientes (37%) comunicaron por lo menos 1 una copulación exitosa en el grupo placebo vs. 88/137 pacientes (64%) en el grupo de tadalafil 20 mg.

En el segundo de estos estudios un total de 483 pacientes fueron aleatorizados en a 1 de 6 grupos: 3 grupos con diferentes dosis (placebo, 10 mg y 20 mg) a los cuales se les instruyó que copularan a dos tiempos diferentes (24 y 36 horas pos-dosis). A las 24 horas, el promedio, de intentos por paciente que resultaron en copulación exitosa fueron 42, 62 y 67 % para los grupos de placebo , tadalafil 10 mg y tadalafil 20 mg, respectivamente. A las 36 horas, el promedio, de intentos por paciente que resultaron en copulación exitosa fue 33,

56 y 62 % para los grupos de placebo , tadalafil 10 mg y tadalafil 20 mg, respectivamente.

EFEKTOS ADVERSOS

El tadalafil se administró a mas de 5700 pacientes varones (edad promedio 59 años, rango de 19 a 87 años) durante los estudios clínicos en todo el mundo. Mas de 1000 pacientes fueron tratados durante un año o más y más de 1300 fueron tratados durante 6 meses o más.

En los estudios de Fase III controlados con placebo , la tasa de abandono debida a eventos adversos en pacientes tratados con tadalafil 10 o 20 mg fue de 3,1% , comparado a 1,4% en los pacientes tratados con placebo.

Cuando el tadalafil fue tomado de acuerdo a las recomendaciones del médico en los estudios clínicos controlados con placebo, los efectos adversos que figuran en la tabla VI fueron los comunicados.

TABLA VI.- Eventos adversos emergentes del tratamiento que fueron comunicados por >2% de los pacientes tratados con tadalafil (10 o 20 mg) y más frecuentes con el fármaco activo que con el placebo en los 8 estudios primarios de fase III .

	Placebo	Tadalafil	Tadalafil	Tadalafil
		5	10	20
Eventos adversos	(N=476)	(N=151)	(N=394)	(N=635)
Cefalea	5%	11%	11%	15%
Dispepsia	1%	4%	8%	10%
Dolor de espaldas	3%	3%	5%	6%
Mialgia	1%	1%	4%	3%
Congestión nasal	1%	2%	3%	3%
Flushing	1%	2%	3%	3%
Dolor de miembros	1%	1%	3%	3%

Dolor de espalda o mialgia.- En la tabla VI se ven los porcentajes comunicados de este efecto adverso. En los estudios de farmacología clínica de tadalafil el dolor de espaldas y la mialgia generalmente ocurrieron entre las 12 y las 24 horas luego de la dosis y se resuelven en las primeras 48 horas. El dolor de espaldas y/o mialgia asociado con el tadalafil se caracteriza por una molestia muscular difusa bilateral lumbar baja, glútea, de los muslos o toracolumbar que se exacerba con el decubito. En general el dolor es leve a moderado y se mejora sin tratamiento médico. Cuando fue necesario tratamiento médico el acetaminofeno o los AINE fueron eficaces. En total, un pequeño porcentaje de pacientes (0,5%) abandonaron debido al dolor de espaldas/mialgia.

Los reportes de cambios en la visión de los colores fue rara (<0,1% de los pacientes).

Los eventos adversos menos frecuentes (>2%) que se han comunicado en ensayos clínicos controlados se describen más abajo. La relación causal de estos eventos con tadalafil es incierta.

CUERPO ENTERO

Astenia

Edema facial

Fatiga

Dolor

CARDIOVASCULAR

Angina pectoris

Dolor precordial

Hipotesión

Hipertensión

Infarto de miocardio

Hipotensión postural

Palpitaciones

Sincope

Taquicardia

APARATO DIGESTIVO

Funcional hepático anormal

Diarrea

Boca seca

Disfagia

Esofagitis

Reflujo gastroesofágico

Gastritis

Aumentos de GGTP

Heces blandas

Nausea

Dolor abdominal superior

Vómitos

APARATO MUESCULOESQUELÉTICO

Artralgia

Dolor de cuello

SISTEMA NERVIOSO

Mareos

Hiperestesia

Insomnio

Parestesia

Somnolencia

Vértigo

APARATO RESPIRATORIO

Disnea

Epistaxis

Faringitis

PIEL Y FANERAS

Prurito

Rash

Sudoración

OFTALMOLOGÍA

Visión Borrosa

Cambios en la visión de los colores

Conjuntivitis

Dolor ocular

Lacrimeo

Edema de los párpados

UROGENITAL

Aumento de la erección

Erección espontánea

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de otros fármacos sobre Tadalafil

Inhibidores del citocromo P-450:

El tadalafil es sustrato del CYP3A4 y se metabolizan principalmente por esta vía metabólica. Diferentes estudios han demostrado que los fármacos que inhiben el CYP3A4 aumentan la exposición al tadalafil.

Ketoconazole.- El ketoconazole es un potente y selectivo inhibidor del CYP3A4. El ketoconazole a la dosis de 400 mg diarios aumenta la exposición de una única dosis de 20 mg de tadalafil en 312% y la Cmax en 22% , comparado a los valores de exposición (ABC) de tadalafil sólo. La administración de 200 mg de ketoconazole aumenta la exposición (ABC) de una única dosis de 10 mg de tadalafil en 107% y la Cmax en 15% , comparado con el valor de 10 mg de tadalafil administrado sólo.

Inhibidores de la proteasa.- El ritonavir (un inhibidor del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6) incrementa la exposición de una única dosis de tadalafil de 20 mg en 124% , pero no produce cambios en la Cmax, comparado con los valores de 20 mg de tadalafil sólo. Aunque no han sido estudiadas interacciones específicas, otros inhibidores de la proteasa podrían aumentar la exposición de tadalafil.

Basados en estos resultados se recomienda que aquellos pacientes que toman concomitantemente inhibidores potentes del CYP3A4, no deberían exceder la dosis de 10 mg de tadalafil tomado una vez cada 72 horas.

Otros inhibidores del citocromo P-450.- Aunque no hay estudios de otras interacciones específicas, otros inhibidores del CYP3A4, tales como al

eritromicina , el itraconazole, y el jugo de pomelo, pueden aumentar la exposición del tadalafil.

Inductores del citocromo P-450.:

Diferentes estudios han demostrado que los fármacos que inducen el CYP3A4 puede disminuir la exposición del tadalafil.

Rifampicina.- La rifampicina (un inductor del CYP3A4) a la dosis de 600 mg reducen la exposición (medida mediante el ABC) de una única dosis de 10 mg de tadalafil en 88% y la Cmax en 46% , comparado con los valores de 10 mg de tadalafil sólo. Otros inductores del CYP3A4 como la carbamazepina, fenitoína, y fenobarbital pueden disminuir la exposición al tadalafil. No se recomienda ajuste de la dosis.

Fármacos gastrointestinales:

Antagonistas H2.- Un aumento del pH gástrico luego de la administración de nizatidina no tiene efectos significativos sobre la farmacocinética del tadalafil.

Antiácidos.- La administración simultánea de un antiácido (hidróxido de magnesio/hdróxido de aluminio) y tadalafil reduce la velocidad de absorción del tadalafil sin alterar la exposición (ABC) al tadalafil.

Efecto de Tadalafil Sobre otros Fármacos

Fármacos metabolizados por el citocromo P-450.

El tadalafil no tiene la capacidad de causar una inhibición o inducción del clearance de fármacos metabolizados por isoformas del citocromo P-450, con consecuencias clínicamente relevantes. Diversos estudios han mostrado que el tadalafil no inhibe o induce las isoformas P-450: CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP2E1.

Alcohol.- El tadalafil no afecta las concentraciones plasmáticas de alcohol y el alcohol no afecta las concentraciones plasmáticas del tadalafil. Sin embargo un consumo sustancial de alcohol (más de 5 unidades) en combinación con tadalafil puede aumentar el riesgo de signos y síntomas ortostáticos, incluyendo aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la presión arterial de pie, mareos y cefaleas.

Antihipertensivos.-

Los inhibidores de la PDE5 , incluyendo el tadalafin, son vasodilatadores sistémicos suaves. Se han realizado estudios de farmacología clínica para evaluar el efecto de tadalafin sobre la potenciación del efecto hipotensor de medicaciones antihipertensivas concretas.

Cuando se administran conjuntamente con tadalafin agentes alfa bloqueantes como la tamsulosina la doxazosina u otros agentes anti-hipertensivos como amlodipina, metoprolol, bendrofluazida, enalapril o bloqueantes de la angiotensina II pueden, en mayor o menor grado, potenciar mutuamente su efecto hipotensor.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir un chequeo médico apropiado para identificar posibles causas subyacentes , así como opciones de tratamiento. Antes de prescribir tadalafin es importante tener en cuenta lo siguiente:

Alfa-bloqueantes:

Se debe tener precaución cuando se coadministran inhibidores de la PDE5 con alfa bloqueantes. Los inhibidores de la PDE5 , incluido el tadalafin, y los bloqueadores adrenérgicos alfa son ambos vasodilatadores con efecto hipotensor. Cuando se usan vasodilatadores en combinación, se puede anticipar un efecto aditivo sobre la presión arterial. En algunos pacientes el uso concomitante de estas dos clases de fármacos pueden producir una disminución de la presión significativa, que puede determinar una hipotensión sintomática (por ej., desvanecimiento).

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal terminal la dosis de tadalafin se debe limitar a 5 mg no más de 1 vez por día. La dosis de comienzo de tadalafin en pacientes con un grado moderado de insuficiencia renal debe ser de 5 mg no más de una vez por día y la dosis máxima se debe limitar a 10 mg no más de una vez por día cada 48 horas. En pacientes con insuficiencia renal leve no es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada la dosis de tadalafil no debe exceder los 10 mg. Dado que no se dispone de información suficiente en pacientes con falla hepática severa, no se recomienda el uso de tadalafil en este grupo de pacientes.

Uso concomitante de los inhibidores del Citocromo P450-3A4 (CYP3A4):

El tadalafil se metaboliza predominantemente por el CYP3A4 en el hígado. La dosis de tadalafil se debe limitar a 10 mg no más de una vez cada 72 horas en aquellos pacientes que toman inhibidores potentes del CYP3A4 tales como el ritonavir, Ketoconazole e itraconazole.

Precauciones generales:

No se recomienda el uso de Talis®20 (tadalafil) en los siguientes situaciones hasta tanto no se disponga de mayor información :

- Pacientes en los que no haya transcurrido 90 días desde que sufrieran infarto agudo miocardio
- Pacientes con angina inestable o aquellos en que la angina ocurre durante el acto sexual.
- Pacientes con falla cardíaca Clase 2 de la New York Heart Association en los últimos 6 meses.
- Pacientes con arritmia no controlada, hipotensión (< 90/50 mm Hg,) o hipertensión no controlada (> 170/100 mm Hg)
- Pacientes que sufrieron stroke en los últimos 6 meses.

Tampoco es recomendado el uso de Talis®20 (tadalafil) en pacientes con desórdenes degenerativos hereditarios de retina , inclusive retinitis pigmentaria.

Embarazo y lactancia:

El tadalafil no está indicado su uso en mujeres.

Uso pediátrico:

La seguridad y efectividad en menores de 18 años no ha sido establecida.

CONTRAINDICACIONES

El tadalafil no debe emplearse en caso de alergia o hipersensibilidad conocidas a tadalafil u otro de sus componentes.

La administración de tadalafil está contraindicada en aquellos sujetos que reciban tratamiento con nitratos orgánicos, debido al riesgo de potenciación del efecto hipotensor de estos fármacos.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial recomendada de Talis® (tadalafil) en la mayoría de los pacientes es de 10 mg , tomados antes de la actividad sexual anticipada. La dosis se puede aumentar a 20 mg o disminuir a 5 mg , basado en la respuesta individual y la tolerancia. La frecuencia de dosificación máxima recomendada es de una vez por día en la mayoría de los pacientes.

Talis® (tadalafil) mejora la función eréctil comparado al placebo hasta 36 horas luego de una dosis. Por lo tanto, esta información se debe tomar en cuenta cuando se aconseja al paciente sobre el uso óptimo de Talis® (tadalafil).

Talis® (tadalafil) se puede tomar con las comidas o alejado de estas.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal severa o enfermedad renal terminal la dosis de Talis® (tadalafil) se debe limitar a 5 mg no más de 1 vez por día. La dosis de comienzo de tadalafil en pacientes con un grado moderado de insuficiencia renal debe ser de 5 mg no más de una vez por día y la dosis máxima se debe limitar a 10 mg no más de una vez por día cada 48 horas. En pacientes con insuficiencia renal leve no es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Chile-Pugh clase A o B) la dosis de Talis® (tadalafil) no debe exceder los 10 mg una vez por día. Dado que no se dispone de información suficiente en pacientes con falla hepática severa, no se recomienda el uso de tadalafil en este grupo de pacientes.

TOXICIDAD

Carcinogénesis, mutagénesis, fertilidad:

El tadalafil no es carcinogénico en ratones y ratas cuando se lo administra diariamente durante 2 años a dosis de hasta 400 mg/kg/día.

El tadalafil no es mutagénico en el ensayo de Ames or el test de mutación en células de linfoma de ratón . El tadalafil no presenta el fenómeno clastogénico en el test de aberración cromosómica in vitro en linfocitos humanos ni en el test in vivo de micronucleos de rata.

No se detectó efectos de tadalafil sobre la fertilidad, la performance reproductiva o la morfología de los órganos reproductores en ratatas machos o hembras a las cuales se les administró dosis orales de tadalafil de hasta 400 mg/kg/día.

En estudios controlados con placebo en individuos humanos varones, a los cuales se les administraron dosis diarias de tadalafil de 10 mg (n=204) o 20 mg (n=217) durante 6 meses, no hubo efectos clínicamente relevantes sobre la concentración del esperma, el conteo del esperma, la motilidad o la morfología. Además , el tadalafil no produjo efectos sobre los niveles séricos de testosterona, hormona luteinizante, o hormona folículo estimulante.

Toxicología animal:

Estudios en animales han mostrado una inflamación vascular en ratones, ratas, y perros tratados con tadalafil. En ratas y ratones se observó necrosis linfoidea y hemorragia en el bazo, el timo y los ganglios linfáticos mésentéricos cuando estos animales fueron expuestos a concentraciones de tadalafil de 2 a 33 veces superior a la exposición en individuos humanos que tomaron la dosis máxima usual de 20 mg.

En perros , se observó una incidencia aumentada de arteritis diseminada en estudio a 1 y 6 meses con una exposición al tadalafil no-unido de 1 a 54 veces superior a la exposición demostrada en humanos (por el ABC) a la dosis máxima usual de 20 mg. En un estudio a 12 meses en perros se observó una disminución de las células blancas (neutrófilos) y un moderado descenso de las plaquetas con signos de inflamación (2 perros), con una exposición al tadalafil de 14 a 18 veces la exposición humana con 20 mg de fármaco. El hallazgo hematológico revirtió en 2 semanas al retirar el fármaco.

Embarazo, lactancia y uso pediátrico:

Talis® (tadalafil) no está indicado en mujeres, niños ni neonatos.

El tadalafil y/o sus metabolitos cruzan la placenta, lo cual resulta en exposición del feto al fármaco. El tadalafil y/o sus metabolitos se secreta a la leche de ratas en periodo de lactancia en concentraciones de aproximadamente 2,4 veces más altas que las plasmáticas. Luego de una única dosis oral de 10 mg de tadalafil marcado con un trazador radioactivo, aproximadamente 0,1 % de la dosis radioactiva total se excretó en la leche en las primeras 3 horas. No se sabe si el tadalafil o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Por lo tanto no se recomienda utilizar el tadalafil en madres que amamantan.

Categoría de embarazo B.- No existe evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad, o fototoxicidad en fetos de ratas o ratones que recibieron hasta 1000 mg/kg/día durante la organogénesis. En un estudio del desarrollo prenatal y postnatal en ratas a dosis de 60, 200 y 1000 mg/kg no hubo reducción de la supervivencia postnatal de los cachorros.

No existen estudios adecuados y bien controlados de tadalafil en mujeres embarazadas.

SOBREDOSIS

Se han administrado hasta 500 mg de tadalafil a voluntarios sanos en dosis única y dosis múltiple de 100 mg a pacientes registrándose eventos adversos similares a los observados con dosis convencionales. La hemodiálisis contribuye en forma mínima a la eliminación de tadalafil.

REFERENCIAS

- Wallace W. Dismore MD y col. Available and future treatments for erectile dysfunction Clinical Cornerstone (2005) 7;1
- Judd E. Hollander, MD. Emergency Department Considerations Regarding Erectile Dysfunction The American Journal of Cardiology (2005) 96(12 B)

- Kloner RA y col. Cardiovascular Safety Update of Tadalafil: Retrospective of Data From and Open-Label Clinical Trials of Tadalafil and Placebo-controlled With as Needed, Three Times-per-Week, or Once-a-Day Dosing *Am J Cardiol.* (2006); 97: 1778-1784
- Graham Jackson. Erectile dysfunction and the heart-what's new? *JMHG* (2006) 3;4: 337-341
- Christian G. Stief, y col. Strategies in the oral pharmacotherapy of male erectile dysfunction viewed from bench and bedside (Part 1) *JMHG* (2005) 2;1: 88-94
- Christian G. Stief, y col. Strategies in the oral pharmacotherapy of male erectile dysfunction viewed from bench and bedside (Part 2) *JMHG* (2005) 2;3: 325-332
- Luke Fazio y col. Erectile dysfunction: management update. *Canadian Medical Association Journal* (2004) 170; 9
- Geoff I. Hackett MD Patient preferences in treatment of erectile dysfunction: the continuing importance of patient education. *Clinical Cornerstone* (2005) 7;1
- Stanley E Althof, PhD y col. Self-Esteem, Confidence, and Relationships in Men treated with Sildenafil citrate for Erectile Dysfunction: Results of Two Double-blind, Placebo- controlled Trials. *J Gen Intern Med.* (2006), 21;10: 1069-1074
- Francesco Montorsi Oral pharmacotherapy for erectile dysfunction: a personal view of experiences with three different drugs. *JMHG* (2004) 1; 1: 29-31
- Robert A. Kloner, MD y col. Cardiovascular Safety Update of Tadalafil: Retrospective Analysis of Data from Placebo-Controlled and Open-Label Clinical Trials of Tadalafil With As Needed, Three Times-per-Week or Once-a-Day Dosing. *The American Journal of Cardiology* 2005.12.073 1778-1784
- Ridwan Shabsigh y col. Review of Time of onset and duration of Clinical Efficacy of Type 5 Inhibitors in Treatment of Erectile Dysfunction Phosphodiesterase. *J. Urology* (2006) 68, 4: 689-696

- Stanley E Althof. Through the Eyes of Women: The Partners perspective on Tadalafil J. Urology (2006) 68; 3: 631-635
- Culley Carson y col. Efficacy, Safety, and treatment Satisfaction of Tadalafil Versus Placebo in Patients With Erectile Dysfunction Evaluated at Tertiary-Care Academic Centers J. Urology (2004), 65; 2: 353-359
- Koichi Nagao y col. Efficacy and Safety of Tadalafil 5, 10 and 20 mg. In Japanese Men with Erectile Dysfunction: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. J. Urology (2006), 68; 4: 845-851
- Ian Eardley. Erectile dysfunction: where are we going? JMHG (2006) 3; 4: 323-325
- Francesco Mortorsi y col. Frequently asked questions about tadalafil for treating men with erectile dysfunction. JMHG (2005) 2;1: 141-157
- P.J Wright Comparison of Phosphodiesterase type 5 (PDE5) Inhibitors Int J clin Pract. (2006) 60,8: 967-975
- Culley Carson y col. Efficacy, Safety, and treatment Satisfaction of Tadalafil Versus Placebo in Patient with Erectile Dysfunction Evaluated at Tertiary-Care Academy Centers. J. Urology (2005) 65, 2: 353-359.
- S. Thomas Forgue y col. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol (2005) 61; 3: 280-288
- Dean Patterson y col. The effect of tadalafil on the time to exercise-induced myocardial ischemia in subjects with coronary artery disease. Br J Clin Pharmacol (2005) 60 ;5: 459-468
- Porst H, Giuliano y col. Evaluation of the efficacy and safety of once-a-day dosing of tadalafil 5 mg and 10 mg in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur. Urol (2006) 50;2: 51-9
- Rodríguez Vela L y col. Tadalafil vs. sildenafil patient preference in Spanish men with erectile dysfunction: results from an International Multicentric Study Actas Urol esp. (2006) 30; 1: 67-79

- Hatzichristou D y col. Patterns of switching phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction: results from the Erectile Dysfunction Observational Study. *Int J clin Pract.* (2007) 61; 11: 1850-60
- Roehrborn CG y col. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol* (2008) 180; 4:1128-34
- Taylor J, Baldo OB y col. Differences in side-effect duration and related bother levels between phosphodiesterase type 5 inhibitors. *BJU Int.* 2009.
- Corona G y col. The use of phosphodiesterase 5 inhibitors with concomitant medications *J Endocrinol invest.*(2008) 31; 9: 799-808
- Dean J, Hackett GI y col. Psychosocial outcomes and drug attributes affecting treatment choice in men receiving sildenafil citrate and tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, open-label, crossover study *Sex Med* (2006) 3; 4: 650-61
- Ali ST Effectiveness of sildenafil citrate (Viagra) and tadalafil (Cialis) on sexual responses in Saudi men with erectile dysfunction in routine clinical practice. *Pak J Pharm Sci.* (2008) 21; 3: 275-81
- Perimenis P. y col. Evaluation of patient expectations and treatment satisfaction after 1-year tadalafil therapy for erectile dysfunction: the DETECT study. *J Sex Med.* (2009) 6; 1: 257-67
- Lombardi G y col. Efficacy and Safety of Medium Long-Term Tadalafil Use in spinal Cord Patients with Erectile Dysfunction. *J Sex Med.* 2008
- Carson CC. PDE5 inhibitors: are there differences? *Can J Urol* (2006) 13 Suppl 1:34-9.