FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tyrax 5 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película
Tyrax 5 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película
Tyrax 10 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tyrax 5 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene 5 mg de ambrisentán y 20 mg de tadalafilo.

Tyrax 5 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene 5 mg de ambrisentán y 40 mg de tadalafilo.

Tyrax 10 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene 10 mg de ambrisentán y 40 mg de tadalafilo.

Excipiente(s) con efecto conocido
Tyrax 5 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene 238 mg de lactosa (en forma de lactosa monohidrato).

Tyrax 5 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene 238 mg de lactosa (en forma de lactosa monohidrato).

Tyrax 10 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene 233 mg de lactosa (en forma de lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Tyrax 5 mg/20 mg se presenta en forma de comprimido recubierto con película, de color azul, redondo y biconvexo, con la inscripción «5» grabada en una cara y «20» en la otra, de 5 mm de grosor y 10 mm de diámetro.

Tyrax 5 mg/40 mg se presenta en forma de comprimido recubierto con película, de color verde, ovalado y biconvexo, con la inscripció «5» grabada en una cara y «40» en la otra, de 5 mm de grosor, 13 mm de longitud y 7 mm de una anchura.

Tyrax 10 mg/40 mg se presenta en forma de comprimido recubierto con película, de color rojo, oblongo y biconvexo, con la inscripción «10» grabada en una cara y «40» en la otra, de 4 mm de grosor, 14 mm de longitud y 6 mm de anchura.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tyrax está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) de clase funcional (CF) II a III según la OMS en adultos y adolescentes de 12 a 18 años con un peso superior a 50 kg, incluyendo el tratamiento de sustitución en pacientes adecuadamente controlados con dosis estables de ambrisentán y tadalafilo administrados simultáneamente en comprimidos separados. Ver sección 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de HAP.

Posología

Inicio del tratamiento
Adultos y adolescentes de entre 12 y 18 años que pesen más de 50 kg
La combinación de dosis fijas de ambrisentán/tadalafilo debe administrarse por vía oral, empezando con una dosis de 5 mg/20 mg una vez al día durante las primeras 4 semanas.

En función de la respuesta clínica y la tolerabilidad individual pasadas 4 semanas, la dosis puede aumentarse a 5 mg/40 mg al día. Tras 8 semanas de tratamiento, la dosis diaria puede aumentarse hasta 10 mg/40 mg, en función de la tolerabilidad.

Asimismo, las dosis pueden reducirse en función de la tolerabilidad.

Terapia de sustitución
La dosis recomendada de este medicamento es de un comprimido al día. En el momento de la sustitución, la dosis de este medicamento debe corresponder a las dosis estables establecidas de ambrisentán y tadalafilo administrados simultáneamente en comprimidos separados.

Ambrisentán en combinación con ciclosporina A
Cuando se administre conjuntamente con ciclosporina A, la dosis de ambrisentán debe limitarse a 5 mg una vez al día, y se debe realizar un seguimiento minucioso del paciente (ver las secciones 4.5 y 5.2).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No se requiere ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, se recomienda una dosis inicial de 5 mg/20 mg una vez al día. La dosis puede aumentarse gradualmente en función de la eficacia y la tolerabilidad de cada paciente. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
No se han realizado estudios sobre el ambrisentán y el tadalafilo en personas con insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, puede considerarse una dosis inicial de 5 mg/20 mg una vez al día. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave o con niveles clínicamente significativos de las aminotransferasas hepáticas (superiores a 3 veces el límite superior de normalidad [>3xLSN]; ver las secciones 4.3 y 4.4).

Población pediátrica

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

No se ha establecido la seguridad y eficacia del ambrisentán/tadalafilo en niños menores de 12 años y con un peso inferior a 50 kg.

Forma de administración
Este medicamento es para administración por vía oral.

Se recomienda tragar el comprimido entero con un poco de agua. Este medicamento puede administrarse con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo (ver sección 4.6).
- Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable (ver las secciones 4.4 y 4.6).
- Lactancia materna (ver sección 4.6).
- Insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis) (ver sección 4.2).
- Valores basales de las aminotransferasas hepáticas (aspartato aminotransferasa [AST] y/o alanina aminotransferasa [ALT]) >3 veces el límite superior de normalidad (ver las secciones 4.2 y 4.4).
- Fibrosis pulmonar idiopática (FPI), con o sin hipertensión pulmonar secundaria (ver sección 5.1).
- Infarto agudo de miocardio en los 90 días previos.
- Hipotensión grave (<90/50 mm Hg).
- En los ensayos clínicos, se demostró que el tadalafilo potencia los efectos hipotensores de los nitratos. Se cree que esto se debe a los efectos combinados de los nitratos y el tadalafilo sobre la vía del óxido nítrico/GMPc. Por ello, está contraindicada la administración de tadalafilo a pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver sección 4.5).
- La administración conjunta de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), incluyendo tadalafilo, con estimuladores de la guanilato ciclasa, como el riociguat, está contraindicada, ya que puede producir hipotensión sintomática de forma potencial (ver sección 4.5).
- Pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION, por sus siglas en inglés), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no con una exposición previa a inhibidores de la PDE5 (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El ambrisentán no se ha estudiado en un número suficiente de pacientes con HAP de clase funcional I de la OMS como para establecer la relación beneficio-riesgo.

No se ha establecido la eficacia de ambrisentán en monoterapia en pacientes con HAP de clase funcional IV de la OMS. En caso de empeoramiento del estado clínico, se debe considerar el tratamiento recomendado para la fase grave de la enfermedad (por ejemplo, epoprostenol).

Mujeres en edad fértil
No se debe iniciar el tratamiento con ambrisentán en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento sea negativo y se utilice un método anticonceptivo fiable. Si existe alguna duda acerca del método anticonceptivo más aconsejable para cada paciente, se debe considerar la posibilidad de consultar a un ginecólogo. Durante el tratamiento con ambrisentán se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales (ver las secciones 4.3 y 4.6).

Retención de líquidos
La incidencia de edema periférico aumenta cuando se administra ambrisentán en combinación con tadalafilo (frecuencia de efectos adversos del 45 %), en comparación con la observada en ambrisentán y tadalafilo en monoterapia (38 % y 28 %, respectivamente). La incidencia de edema periférico fue mayor durante el primer mes tras el inicio del tratamiento.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Se ha observado edema periférico con los antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE), incluido el ambrisentán. La mayoría de los casos de edema periférico observados en los estudios clínicos con ambrisentán fueron de gravedad leve a moderada, aunque pueden presentarse con mayor frecuencia e intensidad en pacientes de 65 años o más. En los estudios clínicos a corto plazo se notificó con mayor frecuencia la aparición de edema periférico con la dosis de 10 mg de ambrisentán (ver sección 4.8).

Se han notificado casos de retención de líquidos durante la fase poscomercialización, que se produjeron en las semanas posteriores al inicio del tratamiento con ambrisentán y que, en algunos casos, requirieron tratamiento con un diurético u hospitalización para controlar los fluidos o la insuficiencia cardíaca descompensada. Si los pacientes presentan sobrecarga de líquidos preexistente, esta debe tratarse de forma clínicamente adecuada antes de iniciar el tratamiento con ambrisentán.
Si durante el tratamiento con ambrisentán se produce una retención de líquidos clínicamente significativa, con o sin aumento de peso asociado, se debe realizar una evaluación adicional para determinar la causa, ya sea el ambrisentán o una insuficiencia cardíaca subyacente, y valorar la necesidad de un tratamiento específico o de interrumpir el tratamiento con ambrisentán.

Función hepática
Se han asociado anomalías en la función hepática con la HAP. Durante el tratamiento con ambrisentán se han observado casos compatibles con hepatitis autoinmune, incluida una posible exacerbación de una hepatitis autoinmune subyacente, así como casos de lesión hepática y elevaciones de las enzimas hepáticas potencialmente relacionadas con el tratamiento (ver las secciones 4.8 y 5.1). Por tanto, se deben determinar los niveles de las aminotransferasas hepáticas (ALT y AST) antes de iniciar el tratamiento con ambrisentán, y no se debe iniciar el tratamiento en pacientes cuyos valores basales de ALT y/o AST sean >3 veces el LSN (ver sección 4.3).

Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática y se recomienda realizar controles mensuales de los valores de ALT y AST. Si los pacientes presentan un aumento sostenido, inexplicable y clínicamente significativo de los niveles de ALT y/o AST, o si dicho aumento va acompañado de signos o síntomas de lesión hepática (por ejemplo, ictericia), se debe suspender el tratamiento con ambrisentán.

En pacientes sin síntomas clínicos de daño hepático ni de ictericia, se puede considerar la reanudación del tratamiento con ambrisentán una vez se hayan resuelto las alteraciones en las enzimas hepáticas. Se recomienda consultar a un hepatólogo.

Concentración de hemoglobina
La incidencia de anemia aumentó cuando se administró ambrisentán en combinación con tadalafilo (frecuencia de efectos adversos del 15 %), en comparación con la observada cuando se administró ambrisentán y tadalafilo en monoterapia (7 % y 11 %, respectivamente).

Se ha observado una disminución de las concentraciones de hemoglobina y del hematocrito en relación con los antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE), incluido el ambrisentán. La mayor parte de estas disminuciones se observaron durante las cuatro primeras semanas de tratamiento, estabilizándose generalmente los niveles de hemoglobina pasado este periodo. Las disminuciones medias de las concentraciones de hemoglobina con respecto al valor basal (que oscilaron entre 0,9 y 1,2 g/dl), se mantuvieron durante un periodo de hasta 4 años de tratamiento con ambrisentán en la extensión abierta a largo plazo de los ensayos clínicos pivotales de fase III. Durante el periodo posterior a la comercialización se han notificado casos de anemia que han requerido transfusión de células sanguíneas (ver sección 4.8).

No se recomienda iniciar el tratamiento con ambrisentán en pacientes con anemia clínicamente significativa. Se recomienda medir los niveles de hemoglobina y/o hematocrito durante el tratamiento con ambrisentán, por ejemplo, al cabo de 1 mes, 3 meses y, posteriormente, de forma periódica, de acuerdo con la práctica clínica habitual. Si se observa una disminución clínicamente significativa de la hemoglobina o del hematocrito, y se han descartado otras causas, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Enfermedades cardiovasculares

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares no se incluyeron en los ensayos clínicos sobre la HAP:
- Pacientes con valvulopatías aórtica y mitral clínicamente significativas
- Pacientes con constricción pericárdica
- Pacientes con miocardiopatía restrictiva o congestiva
- Pacientes con disfunción significativa del ventrículo izquierdo
- Pacientes con arritmias que pongan en riesgo la vida
- Pacientes con enfermedad arterial coronaria sintomática
- Pacientes con hipertensión no controlada.

Puesto que no se dispone de datos clínicos sobre la seguridad de tadalafilo en estos pacientes, no se recomienda el uso de tadalafilo.

Los vasodilatadores pulmonares pueden empeorar significativamente el estado cardiovascular de los pacientes con enfermedad pulmonar venooclusiva (EPVO). Dado que no se dispone de datos clínicos sobre la administración de tadalafilo a pacientes con enfermedad venooclusiva, no se recomienda la administración de tadalafilo a dichos pacientes. En caso de que aparezcan signos de edema pulmonar tras la administración de tadalafilo, debe considerarse la posibilidad de que exista una enfermedad pulmonar venooclusiva asociada.

Tadalafilo posee propiedades vasodilatadoras sistémicas que pueden dar lugar a descensos transitorios en la presión arterial. Los médicos deben considerar cuidadosamente si los pacientes con ciertas patologías subyacentes, tales como obstrucción grave del flujo de salida del ventrículo izquierdo, depleción del volumen, hipotensión autonómica o pacientes con hipotensión en reposo pueden verse afectados negativamente por tales efectos vasodilatadores.

En pacientes que están tomando alfa1-bloqueantes, la administración concomitante de tadalafilo puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección 4.5). Por tanto, no se recomienda la combinación de tadalafilo y doxazosina.

Enfermedad pulmonar venooclusiva
Se han notificado casos de edema pulmonar con medicamentos vasodilatadores, como los AREs, cuando se han utilizado en pacientes con enfermedad pulmonar venooclusiva. Por consiguiente, si los pacientes con HAP desarrollan un edema pulmonar agudo durante el tratamiento con ambrisentán, se debe tener en cuenta la posibilidad de que padezcan una enfermedad pulmonar venooclusiva.

Insuficiencia renal y hepática
Debido al aumento de la exposición al tadalafilo (AUC), a la limitada experiencia clínica y a la imposibilidad de modificar su eliminación mediante diálisis, no se recomienda el uso de tadalafilo en pacientes con insuficiencia renal grave.

No se han realizado estudios en pacientes con cirrosis hepática grave (clase C de Child-Pugh) y, por tanto, no se recomienda la administración de tadalafilo.

Visión
Se han notificado trastornos de visión, entre ellos la coriorretinopatía serosa central (CSC) y casos de NAION en relación con la utilización de tadalafilo y otros inhibidores de la PDE5. La mayoría de los casos de CSC se resolvieron espontáneamente tras suspender el tratamiento con tadalafilo. En cuanto a la NAION, los análisis de datos observacionales sugieren un mayor riesgo de NAION agudo en hombres con disfunción eréctil tras la exposición a tadalafilo u otros inhibidores de la PDE5. Dado que esto puede ser relevante para todos los pacientes expuestos a tadalafilo, se debe informar al paciente de que, en caso de presentar una alteración visual repentina, una disminución de la agudeza visual y/o una distorsión visual, interrumpan el tratamiento con tadalafilo y consulten inmediatamente a un médico (ver sección 4.3).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

En los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes con trastornos degenerativos hereditarios conocidos de la retina, incluida la retinitis pigmentosa, por lo que no se recomienda el uso de tadalafilo en estos pacientes.

Pérdida auditiva gradual o repentina
Se han notificado casos de pérdida auditiva repentina tras el uso de tadalafilo. Aunque en algunos casos se observaron otros factores de riesgo (como la edad, diabetes, hipertensión, antecedentes de pérdida auditiva y enfermedades asociadas del tejido conectivo), se debe aconsejar a los pacientes que acudan inmediatamente al médico en caso de disminución o pérdida repentina de la audición.

Priapismo y deformación anatómica del pene
Se han notificado casos de priapismo en hombres tratados con inhibidores de la PDE5. Se debe advertir a los pacientes que, si presentan una erección de 4 horas o más de duración, soliciten atención médica inmediatamente. Si el priapismo no se trata de inmediato, puede provocar daños en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.
Tadalafilo debe utilizarse con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie), o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia de células falciforme, el mieloma múltiple o leucemia).

Uso concomitante con otros medicamentos
Los pacientes tratados con ambrisentán deben ser estrechamente vigilados al comenzar el tratamiento con rifampicina (ver las secciones 4.5 y 5.2).

Uso con inductores o inhibidores del CYP3A4
No se recomienda el uso de tadalafilo en pacientes que estén tomando de forma crónica inductores potentes del CYP3A4, como la rifampicina (ver sección 4.5).
No se recomienda el uso de tadalafilo en pacientes que estén tomando simultáneamente inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol o el ritonavir (ver sección 4.5).

Tratamientos para la disfunción eréctil
No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de las combinaciones de tadalafilo con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Se debe informar a los pacientes de que no deben tomar tadalafilo junto con estos medicamentos.

Prostaciclinas y sus análogos
No se ha estudiado en ensayos clínicos controlados la eficacia y seguridad de tadalafilo cuando se administra conjuntamente con prostaciclinas o sus análogos. Por tanto, se recomienda precaución en caso de administración conjunta.

Bosentán
No se ha demostrado de forma concluyente la eficacia de tadalafilo en pacientes que ya reciben tratamiento con bosentán (ver sección 4.5).

Excipientes
Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones relacionadas con ambrisentán

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

En estudios preclínicos realizados *in vitro* e *in vivo*, ambrisentán a concentraciones clínicamente relevantes no inhibe ni induce la fase I ni II de las enzimas que metabolizan el fármaco, lo que sugiere un bajo potencial del ambrisetán para alterar el metabolismo de medicamentos metabolizados por estas vías.

Se ha estudiado la posible capacidad de ambrisentán de inducir la actividad del CYP3A4 en voluntarios sanos, y los resultados obtenidos sugieren que ambrisentán no tiene un efecto inductor sobre la isoenzima CYP3A4.

Ciclosporina A
La coadministración de ambrisentán y ciclosporina A en estado estacionario produjo un aumento de 2 veces en la exposición al ambrisentán en voluntarios sanos. Esto podría deberse a la inhibición, por parte de la ciclosporina A, de los transportadores y las enzimas metabólicas implicadas en la farmacocinética del ambrisentán. Por tanto, cuando se administre conjuntamente con ciclosporina A, la dosis de ambrisentán en pacientes adultos o en pacientes pediátricos con un peso ≥50 kg deberá limitarse a 5 mg una vez al día (ver sección 4.2). La administración de dosis múltiples de ambrisentán no tuvo efecto sobre la exposición a la ciclosporina A, por lo que no es necesario ajustar la dosis de ciclosporina A.

Rifampicina
La administración conjunta de rifampicina (un inhibidor de la bomba transportadora de aniones orgánicos [OATP], un potente inductor de CYP3A y 2C19, e inductor de P-gp y de las uridina difosfato glucuronosiltransferasas [UGT]) se asoció con un aumento transitorio (aproximadamente del doble) de la exposición a ambrisentán tras las dosis iniciales en voluntarios sanos. Sin embargo, en el octavo día, la administración en estado estacionario de rifampicina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición al ambrisentán. Los pacientes en tratamiento con ambrisentán deben ser estrechamente vigilados al iniciar el tratamiento con rifampicina (véanse las secciones 4.4 y 5.2).

Inhibidores de la fosfodiesterasa
La administración conjunta de ambrisentán con un inhibidor de la fosfodiesterasa, como sildenafilo o tadalafilo (ambos sustratos del CYP3A4), en voluntarios sanos no afectó de manera significativa a la farmacocinética del inhibidor de la fosfodiesterasa ni de ambrisentán (ver sección 5.2).

Otros medicamentos para el tratamiento de la HAP
La eficacia y seguridad de ambrisentán cuando se coadministra con otros medicamentos para el tratamiento de la HAP (p. ej., prostanoides y estimuladores de la guanilato ciclasa soluble) no se han estudiado específicamente en ensayos clínicos controlados en pacientes con HAP (ver sección 5.1). No se prevén interacciones específicas entre ambrisentán y los estimuladores de la guanilato ciclasa soluble o con prostanoides de acuerdo a los datos conocidos de biotransformación (ver sección 5.2). Sin embargo, no se han realizado estudios específicos de interacciones con estos medicamentos. Por lo tanto, se recomienda precaución en el caso de administración conjunta.

Anticonceptivos orales
En un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos, los niveles en estado estacionario alcanzados con ambrisentán 10 mg administrado una vez al día, no afectó de forma significativa a la farmacocinética de una dosis única de etinilestradiol y noretindrona, componentes de un anticonceptivo oral combinado (ver sección 5.2). Según los datos obtenidos en este estudio farmacocinético, no se espera que ambrisentán afecte de manera significativa la exposición a anticonceptivos que contengan estrógenos o progestágenos.

Warfarina
En un ensayo en voluntarios sanos, ambrisentán no tuvo efectos sobre la farmacocinética en estado estacionario ni sobre la actividad anticoagulante de la warfarina (ver sección 5.2). La warfarina tampoco tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de ambrisentán. Además, la administración de ambrisentán en los pacientes no afectó de forma general la dosis semanal de anticoagulantes tipo warfarina, el tiempo de protrombina (PT) ni el Índice Internacional Normalizado (IIN o INR).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Ketoconazol
La administración de ketoconazol (un potente inhibidor del CYP3A4) en estado estacionario no produjo un aumento clínicamente relevante en la exposición a ambrisentán (ver sección 5.2).

Efecto de ambrisentán sobre los transportadores xenobióticos
En estudios *in vitro*, ambrisentán a concentraciones clínicamente relevantes no inhibe los transportadores humanos, incluidos la glicoproteína P (P-gp), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), la proteína 2 asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MRP2), la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3) y el polipéptido cotransportador de taurocolato dependiente de sodio (NTCP).

Ambrisentán es un sustrato del eflujo mediado por la P-gp.
Los estudios *in vitro* en hepatocitos de rata también mostraron que ambrisentán no induce la expresión de las proteínas P-gp, BSEP o MRP2.
La administración en estado estacionario de ambrisentán en voluntarios sanos no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de una dosis única de digoxina, un sustrato de la P-gp (ver sección 5.2).

Interacciones relacionadas con tadalafilo

Efectos de otros medicamentos sobre tadalafilo

Inhibidores del citocromo P450
- *Antifúngicos azolados (p. ej., ketoconazol)*

Ketoconazol (200 mg al día) aumentó 2 veces la exposición (AUC) a una dosis única de tadalafilo (10 mg) y aumentó la Cmáx en un 15 %, en relación con los valores de AUC y Cmáx de tadalafilo administrado solo. Ketoconazol (400 mg al día) aumentó 4 veces la exposición (AUC) a una dosis única de tadalafilo (20 mg) y aumentó la Cmáx en un 22 %.

- *Inhibidores de la proteasa (p. ej., ritonavir)*

Ritonavir (200 mg dos veces al día), un inhibidor de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, duplicó la exposición (AUC) a una dosis única de tadalafilo (20 mg), sin que se observaran cambios en la Cmáx. Ritonavir (500 mg o 600 mg dos veces al día) aumentó la exposición (AUC) de tadalafilo (20 mg) a una dosis única en un 32 % y redujo la Cmáx en un 30 %.

Inductores del citocromo P450
- *Antagonistas de los receptores de la endotelina-1 (p. ej., bosentán)*

Bosentán (125 mg dos veces al día), un sustrato del CYP2C9 y CYP3A4 e inductor moderado de CYP3A4, CYP2C9 y, posiblemente, CYP2C19, redujo la exposición sistémica a tadalafilo (40 mg una vez al día) en un 42 % y la Cmáx en un 27 % tras la administración conjunta de dosis múltiples. No se ha demostrado de forma concluyente la eficacia del tadalafilo en pacientes que ya reciben tratamiento con bosentán (ver sección 4.4). Tadalafilo no afectó a la exposición (AUC y Cmáx) de bosentán ni de sus metabolitos.
No se ha estudiado la seguridad y eficacia de las combinaciones de tadalafilo con otros antagonistas del receptor de la endotelina-1.

- *Antimicobacterianos (p. ej., rifampicina)*

Rifampicina (600 mg al día), un inductor del CYP3A4, redujo el AUC de tadalafilo en un 88 % y la Cmáx en un 46 %, en comparación con los valores del AUC y la Cmáx del tadalafilo administrado solo (10 mg).

Efectos del tadalafilo sobre otros medicamentos

Nitratos
En los ensayos clínicos, se demostró que tadalafilo (5, 10 y 20 mg) potencia los efectos hipotensores de los nitratos. Esta interacción se prolongó durante más de 24 horas y dejó de ser detectable 48 horas después de la última dosis de tadalafilo. Por tanto, está contraindicada la administración de tadalafilo a pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver sección 4.3).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Antihipertensivos (incluyendo bloqueantes de los canales del calcio)
La administración conjunta de doxazosina (4 y 8 mg al día) y tadalafilo (una dosis diaria de 5 mg y una dosis única de 20 mg) aumenta de forma significativa el efecto hipotensor de este alfa-bloqueante. Este efecto dura al menos doce horas y puede ir acompañado de síntomas, incluido el síncope. Por tanto, no se recomienda esta combinación (ver sección 4.4).

En los estudios de interacción realizados con un número limitado de voluntarios sanos, no se observaron estos efectos con la alfuzosina ni con la tamsulosina.

En los estudios de farmacología clínica se evaluó la capacidad del tadalafilo (10 y 20 mg) para potenciar los efectos hipotensores de los medicamentos antihipertensivos. Se estudiaron las principales clases de medicamentos antihipertensivos, tanto en monoterapia o como parte de un tratamiento combinado. En los pacientes que tomaban varios medicamentos antihipertensivos y cuya hipertensión no estaba bien controlada, se observaron mayores reducciones de la presión arterial en comparación con los pacientes cuya presión arterial estaba bien controlada, en los que la reducción fue mínima y similar a la observada en sujetos sanos. En pacientes que reciben simultáneamente medicamentos antihipertensivos, tadalafilo 20 mg puede provocar una disminución de la presión arterial que, salvo en el caso de la doxazosina (véase más arriba), suele ser leve y es poco probable que tenga relevancia clínica.

Riociguat
Los estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de reducción de la presión arterial sistémica al combinar los inhibidores de la PDE5 con riociguat. En los ensayos clínicos, se ha demostrado que el riociguat potencia los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. No se observaron indicios de que la combinación tuviera un efecto clínico favorable en la población estudiada. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluido tadalafilo, está contraindicado (ver sección 4.3).

Sustratos del CYP1A2 (p. ej., teofilina)
Cuando se administraron 10 mg de tadalafilo con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa), no se observó ninguna interacción farmacocinética. El único efecto farmacodinámico fue un ligero aumento (3,5 latidos por minuto [lpm]) de la frecuencia cardíaca.

Sustratos del CYP2C9 (p. ej., R-warfarina)
Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición (AUC) a la S-warfarina o la R-warfarina (sustrato de CYP2C9), ni afectó a los cambios en el tiempo de protrombina inducidos por la warfarina.

Ácido acetilsalicílico
Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no potenció el aumento del tiempo de sangrado provocado por el ácido acetilsalicílico.

Sustratos de la glicoproteína P (p. ej., digoxina)
Tadalafilo (40 mg una vez al día) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la digoxina.

Anticonceptivos orales
En estado estacionario, tadalafilo (40 mg una vez al día) aumentó la exposición (AUC) al etinilestradiol en un 26 % y la Cmáx en un 70 %, en comparación con los anticonceptivos orales administrados junto con placebo. No se observó ningún efecto estadísticamente significativo de tadalafilo sobre levonorgestrel, lo que sugiere que el efecto sobre el etinilestradiol se debe a la inhibición de la sulfatación intestinal por parte de tadalafilo. La relevancia clínica de este hallazgo es incierta.

Terbutalina
Cabe esperar un aumento similar del AUC y de Cmáx, como el observado con el etinilestradiol, tras la administración oral de terbutalina, probablemente debido a la inhibición de la sulfatación intestinal por parte de tadalafilo. La relevancia clínica de este hallazgo es incierta.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Alcohol
Las concentraciones de alcohol no se vieron afectadas por la administración conjunta con tadalafilo (10 mg o 20 mg). Además, no se observaron cambios en las concentraciones de tadalafilo tras la administración conjunta con alcohol. Tadalafilo (20 mg) no potenció la disminución media de la presión arterial provocada por el alcohol (0,7 g/kg o aproximadamente 180 ml de alcohol al 40 % [vodka] en un varón de 80 kg), pero en algunos sujetos se observaron mareos posturales e hipotensión ortostática. El efecto del alcohol sobre la función cognitiva no se vio potenciado por tadalafilo (10 mg).

Población pediátrica
Los estudios de interacción para ambrisentán y tadalafilo solo se han realizado en adultos.

Según el análisis farmacocinético poblacional de tadalafilo, las estimaciones del aclaramiento aparente (CL/F) y el efecto del bosentán sobre el CL/F en pacientes pediátricos son similares a las observadas en pacientes adultos con HAP.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil
No se debe iniciar el tratamiento con este medicamento en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento sea negativo y se utilice un método anticonceptivo fiable.

Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con ambrisentán.

Embarazo
No se debe iniciar el tratamiento con este medicamento en mujeres embarazadas.

Ambrisentán está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Los estudios en animales han demostrado que ambrisentán es teratogénico. No hay datos sobre su uso en seres humanos.
Se debe informar a las mujeres que reciben ambrisentán del riesgo de daños al feto y del tratamiento alternativo que deben iniciar si se quedan embarazadas (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.3).

Existen datos limitados sobre el uso de tadalafilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de tadalafilo durante el embarazo.

Lactancia
No se debe utilizar este medicamento durante la lactancia.

Se desconoce si el ambrisentán se excreta en la leche materna humana. No se ha estudiado la excreción de ambrisentán en la leche en animales. Por tanto, la lactancia materna está contraindicada en pacientes que toman ambrisentán (ver sección 4.3).
Los datos farmacodinámicos y toxicológicos disponibles en animales han demostrado que tadalafilo se excreta en la leche. No se puede descartar que exista un riesgo para el bebé alimentado con leche materna. No se debe tomar tadalafilo durante la lactancia.

Fertilidad
No existen estudios clínicos sobre la fertilidad con este medicamento.

El ambrisentán y la fertilidad masculina
Se ha relacionado la aparición de atrofia tubular testicular en animales machos con la administración crónica de agonistas selectivos de los receptores de la endotelina (ARE), incluido el ambrisentán (ver sección 5.3). Aunque en el estudio ARIES-E no se encontraron pruebas claras de que la exposición a largo

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

plazo al ambrisentán tuviera un efecto perjudicial sobre el recuento de espermatozoides, la administración crónica de ambrisentán se asoció con cambios en los marcadores de la espermatogénesis. Se observó una disminución de la concentración plasmática de inhibina-B y un aumento de la concentración plasmática de la hormona folículo estimulante (FSH). Se desconoce el efecto sobre la fertilidad masculina en humanos, pero no se puede excluirse un deterioro de la espermatogénesis. En los estudios clínicos, la administración crónica de ambrisentán no fue asociada con un cambio en los niveles plasmáticos de testosterona.

El tadalafilo y la fertilidad masculina
Se observaron efectos en perros indicativos de una posible alteración de la fertilidad. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que es poco probable que este efecto se produzca en seres humanos, aunque se observó una disminución de la concentración de espermatozoides en algunos hombres (ver las secciones 5.1 y 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes que tomen este medicamento y conduzcan vehículos o utilicen maquinaria deben tener en cuenta que, ocasionalmente, pueden experimentar mareos o cansancio. Los pacientes deben ser conscientes de cómo les puede afectar este medicamento antes de conducir o utilizar cualquier tipo de maquinaria.

La influencia de ambrisetán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de ambrisentán (como hipotensión, mareos, astenia y fatiga) al valorar la capacidad del paciente para realizar tareas que requieran atención, habilidades motoras o cognitivas (ver sección 4.8).

La influencia de tadalafilo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. La frecuencia de los casos de mareos notificados en los grupos de placebo y tadalafilo en los ensayos clínicos fue similar.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad de cada uno de los componentes

Ambrisentán
El edema periférico (37 %) y el dolor de cabeza (28 %) fueron las reacciones adversas más frecuentes observadas con ambrisentán. La dosis más alta (10 mg) se asoció a una mayor incidencia de estas reacciones adversas, y el edema periférico tendió a ser más grave en los pacientes de 65 años o más en los estudios clínicos a corto plazo (ver sección 4.4).
Las reacciones adversas graves asociadas con el uso de ambrisentán incluyen: anemia (disminución de la hemoglobina y del hematocrito) y hepatotoxicidad.
Se han asociado los descensos en las concentraciones de hemoglobina y hematocrito (10 %) asociada al uso de los ARE, incluido ambrisentán. La mayor parte de estas disminuciones se observaron durante las primeras cuatro semanas de tratamiento y, a partir de entonces, los niveles de hemoglobina se estabilizaron en general (ver sección 4.4).
Con el tratamiento con ambrisentán se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas (2 %), lesión hepática y hepatitis autoinmune (incluida la exacerbación de una enfermedad subyacente) (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Tadalafilo
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, que se produjeron en ≥10 % de los pacientes del grupo de tratamiento con 40 mg de tadalafilo, fueron: cefalea, náuseas, dolor de espalda, dispepsia, enrojecimiento facial, mialgia, nasofaringitis y dolor en las extremidades. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y, en general, leves o moderadas. Los datos sobre reacciones adversas son limitados en pacientes mayores de 75 años.

Combinación de dosis fija de ambrisentán y tadalafilo

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La seguridad del tratamiento combinado con ambrisentán y tadalafilo se evaluó en el ensayo AMBITION (ver sección 5.1). Durante el tratamiento combinado se observó un aumento significativo del edema periférico y la anemia. Las reacciones de hipersensibilidad fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento combinado que en los grupos de monoterapia con ambrisentán o tadalafilo. La reacción de hipersensibilidad más frecuente fue la erupción cutánea. Se ha identificado una nueva reacción adversa (pérdida repentina de la audición) cuando se utiliza en terapia combinada.

Lista en forma de tabla de reacciones adversas
Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1 000); muy raras (<1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad descendente.

Tabla 1: Reacciones adversas relacionadas con el ambrisentán (en el caso de las reacciones adversas relacionadas con la dosis, la categoría de frecuencia se refiere a la dosis más alta de ambrisentán) **y con el tadalafilo**

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia**	**Reacción(es) adversa(s)**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia (disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito)[1]
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (p. ej., angioedema[2], erupción cutánea, prurito)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea (incluido el dolor de cabeza sinusal y la migraña)[3] Mareo
	Frecuentes	Síncope
	Poco frecuentes	Convulsiones[4] Amnesia transitoria[4]
	Frecuencia no conocida	Ictus[5] (incluidos episodios hemorrágicos)
Trastornos oculares	Frecuentes	Visión borrosa, alteración visual
	Frecuencia no conocida	Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), Oclusión vascular retiniana Defectos en el campo de visión Coriorretinopatía serosa central
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Acúfenos[7]
	Poco frecuentes	Pérdida auditiva súbita[7]
Trastornos cardiacos	Muy frecuentes	Palpitaciones[4,5]
	Frecuentes	Insuficiencia cardíaca[8]
	Poco frecuentes	Muerte súbita cardíaca[4, 5] Taquicardia[4, 5]
	Frecuencia no conocida	Angina de pecho inestable, Arritmia ventricular, Infarto de miocardio[5]
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Rubefacción[6]
	Frecuentes	Hipotensión Síncope
	Poco frecuentes	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea[9] Congestión de las vías respiratorias superiores (p. ej., nasal, sinusal)[10], Rinitis Nasofaringitis[10]
	Frecuentes	Epistaxis

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción(es) adversa(s)
		Sinusitis[10]
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas Diarrea Vómitos[6] Dispepsia (incluido el dolor o malestar abdominal[11])
	Frecuentes	Reflujo gastroesofágico Estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Aumento de las transaminasas hepáticas
	Poco frecuentes	Daño hepático (ver sección 4.4), hepatitis autoinmune (ver sección 4.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea[12]
	Poco frecuentes	Urticaria[4] Hiperhidrosis (sudoración)[4]
	Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson Dermatitis exfoliativa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia, Dolor de espalda Dolor en las extremidades (incluyendo malestar en extremidades)
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Aumento del sangrado uterino[13]
	Poco frecuentes	Priapismo[4], Hemorragia peneana Hematospermia
	Frecuencia no conocida	Erecciones prolongadas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Edema periférico Retención de líquidos Dolor o molestias en el pecho[6] Fatiga
	Frecuentes	Edema facial[5] Astenia

[1] Ver sección «Descripción de reacciones adversas seleccionadas».

[2] En el caso de los medicamentos que contienen tadalafilo en monoterapia para el tratamiento de la disfunción eréctil, los resultados no se comunicaron en los ensayos de registro y no pueden estimarse a partir de los datos disponibles.

[3] La frecuencia de los dolores de cabeza resultó ser mayor con 10 mg de ambrisentán. El dolor de cabeza fue la reacción adversa más frecuente asociada al tadalafilo. Al inicio del tratamiento pueden aparecer dolores de cabeza, que van disminuyendo con el tiempo, incluso si se sigue con el tratamiento.

[4] Las reacciones adversas se han incluido en la tabla a partir de datos posteriores a la comercialización o de ensayos clínicos sobre el uso de tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil; además, las estimaciones de frecuencia se basan únicamente en 1 o 2 pacientes que experimentaron la reacción adversa con tadalafilo en el estudio pivotal controlado con placebo.

[5] La mayoría de los pacientes en los que se han notificado estos episodios presentaban factores de riesgo cardiovascular preexistentes.

[6] Las frecuencias se observaron en un estudio clínico controlado con placebo de ambrisentán en combinación con tadalafilo. Se observó una menor incidencia con la monoterapia con ambrisentán.

[7] Los casos solo se observaron en un estudio clínico controlado con placebo de ambrisentán en combinación con tadalafilo.

[8] La mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca notificados se asociaron a retención de líquidos.

[9] Se han descrito casos de empeoramiento de la disnea de etiología desconocida poco después de iniciar el tratamiento con ambrisentán.

[10] La incidencia de congestión nasal durante el tratamiento con ambrisentán se mostró relacionada con la dosis.

[11] Los términos MedDRA incluidos son: malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y malestar de estómago.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

[12] Las erupciones cutáneas incluyen la erupción eritematosa, la erupción generalizada, la erupción papular y la erupción pruriginosa.
[13] Término clínico no incluido en MedDRA que abarca los casos de sangrado menstrual anormal o excesivo, como la menorragia, la metrorragia, la menometrorragia o la hemorragia vaginal.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Disminución de la hemoglobina
Durante el periodo posterior a la comercialización de ambrisentán, se han notificado casos de anemia que han requerido transfusiones de células sanguíneas (ver sección 4.4). La frecuencia de disminución de la hemoglobina (anemia) fue mayor con 10 mg de ambrisentán. En los estudios clínicos, las concentraciones medias de hemoglobina disminuyeron en los pacientes de los grupos tratados con ambrisentán, y esta disminución se observó ya en la semana 4 (disminución de 0,83 g/dl); los cambios medios con respecto al valor basal parecieron estabilizarse a lo largo de las 8 semanas siguientes. Un 6,5 % de los pacientes de los grupos tratados con ambrisentán presentaron una disminución de la hemoglobina ≥15 % respecto al valor basal, que cayó por debajo del límite inferior de normalidad.

Las reacciones adversas notificadas anteriormente con alguno de los componentes individuales (ambrisentán o tadalafilo) también pueden ser reacciones adversas potenciales de este medicamento aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos ni durante el periodo posterior a la comercialización.

Población pediátrica

Ambrisentán
Las reacciones adversas observadas, que se consideraron relacionadas con el ambrisentán, coincidían con las observadas en pacientes adultos, siendo el dolor de cabeza y la congestión nasal las más frecuentes.

Tadalafilo
Las reacciones adversas observadas, que se consideraron relacionadas con el tadalafilo, coincidieron con las observadas en pacientes adultos, siendo el dolor de cabeza la más frecuente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis con este medicamento, las reacciones adversas pueden reflejar los efectos farmacológicos de ambos componentes, tales como dolor de cabeza, enrojecimiento facial, mareos, náuseas, congestión nasal y una posible disminución de la presión arterial.

Tratamiento
No existe ningún antídoto específico para esta combinación. En caso de sobredosis, deben adoptarse las medidas de apoyo habituales siguiendo las indicaciones clínicas. Se debe prestar especial atención al estado cardiovascular, y puede ser necesario un apoyo cardiovascular activo en casos de hipotensión pronunciada. No se espera que la hemodiálisis aumente de forma significativa la eliminación del tadalafilo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihipertensivos, otros antihipertensivos, antihipertensivos para la hipertensión arterial pulmonar, código ATC: C02KX52

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Mecanismo de acción

Este medicamento es una combinación de dosis fija que contiene ambrisentán y tadalafilo. Esta combinación actúa sobre dos vías clave implicadas en la patogénesis de la hipertensión arterial pulmonar: la vía de la endotelina y la vía del óxido nítrico-GMPc. La justificación del tratamiento combinado inicial con ambrisentán y tadalafilo, en lugar de la monoterapia, se basa en el beneficio clínico demostrado de la modulación simultánea de ambas vías para reducir el riesgo de casos de fracaso clínico en pacientes con HAP sin tratamiento previo, en comparación con cualquiera de los dos principios activos administrados por separado, tal como se demostró en el estudio AMBITION (ver «Eficacia clínica y seguridad» más adelante).

Ambrisentán
Ambrisentán es un principio activo que se administra por vía oral, perteneciente a la clase de los ácidos propanoicos, que actúa como antagonista selectivo del receptor de la endotelina A (ETA). La endotelina desempeña un papel importante en la fisiopatología de la HAP.
Ambrisentán es un antagonista de los receptores ETA (aproximadamente 4 000 veces más selectivo para el receptor ETA que para el ETB). Ambrisentán bloquea el subtipo de receptor ETA, que se encuentra principalmente en las células del músculo liso vascular y en los miocitos cardíacos. Esto impide la activación por la endotelina de los sistemas de segundos mensajeros que provocan vasoconstricción y proliferación de las células del músculo liso. Se espera que la selectividad del ambrisentán por el receptor ETA frente al receptor ETB permita mantener la producción de los vasodilatadores óxido nítrico y prostaciclina mediada por el receptor ETB.

Tadalafilo
Tadalafilo es un inhibidor potente y selectivo de la PDE5, la enzima responsable de la degradación del guanosín monofosfato cíclico (GMPc). La hipertensión arterial pulmonar está asociada con una alteración en la liberación del óxido nítrico por parte del endotelio vascular y a la consiguiente reducción de las concentraciones de GMPc en la vasculatura muscular lisa pulmonar. La PDE5 es la fosfodiesterasa predominante en la vasculatura pulmonar. La inhibición de la PDE5 por el tadalafilo aumenta las concentraciones de GMPc, lo que provoca la relajación de las células de la vasculatura muscular lisa pulmonar y la vasodilatación del lecho vascular pulmonar.

Efectos farmacodinámicos

Tadalafilo
Diversos estudios *in vitro* han mostrado que tadalafilo es un inhibidor selectivo de la PDE5. La PDE5 es una enzima que se encuentra en el músculo liso de los cuerpos cavernosos, en el músculo liso vascular y visceral, en el músculo esquelético, plaquetas, riñón, pulmón y cerebelo. El efecto de tadalafilo es más potente sobre la PDE5 que sobre otras fosfodiesterasas. Tadalafilo es más de 10 000 veces más potente sobre la PDE5 que sobre la PDE1, la PDE2 y la PDE4, enzimas que se encuentran en el corazón, cerebro, vasos sanguíneos, hígado y otros órganos. Tadalafilo es más de 10 000 veces más potente sobre la PDE5 que sobre la PDE3, una enzima presente en el corazón y vasos sanguíneos. Esta selectividad por la PDE5 frente a la PDE3 es importante, ya que la PDE3 es una enzima que interviene en la contractilidad cardíaca. Además, tadalafilo es aproximadamente 700 veces más potente frente a la PDE5 que frente a la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y que es responsable de la fototransducción. El tadalafilo también es más de 10 000 veces más potente sobre la PDE5 que sobre las PDE7 a PDE10.

Eficacia clínica del ambrisentán en combinación con tadalafilo
Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, doble ciego, con comparador activo, de fase III y basado en episodios (AMB112565/AMBITION) para evaluar la eficacia de la combinación inicial de ambrisentán y tadalafilo frente a la monoterapia con cada uno de estos principios activos en 500 pacientes con HAP sin tratamiento previo, aleatorizados en una proporción de 2:1:1 a la combinación de ambrisentán y tadalafilo, ambrisentán en monoterapia o tadalafilo en monoterapia, respectivamente. Ningún paciente recibió únicamente placebo. El análisis principal se realizó comparando los grupos combinados frente a los grupos individuales de monoterapia. Se excluyó a los pacientes con anemia grave, retención de líquidos o

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

enfermedades retinianas poco frecuentes, de acuerdo con los criterios de los investigadores. También se excluyó a los pacientes cuyos valores de ALT y AST fueran superiores a 2 veces el límite superior de normalidad (LSN) al inicio del estudio.

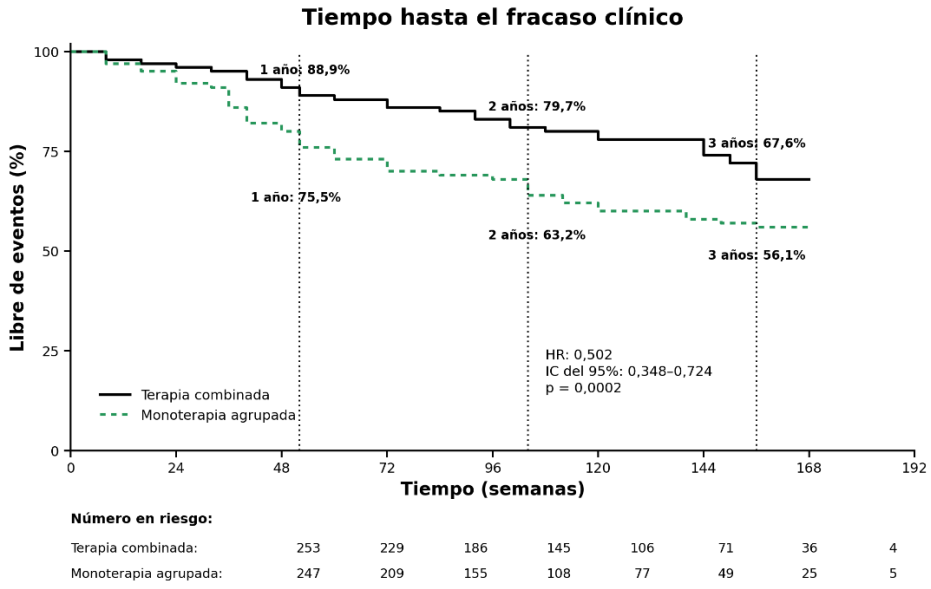
Al inicio del estudio, el 96 % de los pacientes no había recibido previamente ningún tratamiento específico para la HAP, y la mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la inclusión en el estudio fue de 22 días. Los pacientes comenzaron con una dosis de 5 mg de ambrisentán y 20 mg de tadalafilo, y la dosis se ajustó a 40 mg de tadalafilo en la semana 4 y a 10 mg de ambrisentán en la semana 8, salvo que surgieran problemas de tolerabilidad. La duración media del tratamiento doble ciego con la terapia combinada fue superior a 1,5 años.

La variable principal fue el tiempo hasta la primera aparición de un evento de fracaso clínico, definido como:
- la muerte, o
- ingreso hospitalario por empeoramiento de la HAP,
- progresión de la enfermedad,
- respuesta clínica a largo plazo insatisfactoria.

La edad media de los pacientes fue de 54 años (DS: 15; rango: 18-75 años). En el momento basal, el 31 % de los pacientes presentaba una CF de la OMS II y el 69 %, una CF de la OMS III. La HAP idiopática o hereditaria fue la etiología más frecuente en la población del estudio (56 %), seguida de la HAP debida a trastornos del tejido conectivo (37 %), la HAP asociada a fármacos y toxinas (3 %), las cardiopatías congénitas simples corregidas (2 %) y el VIH (2 %). Los pacientes con CF II y III de la OMS presentaban una PM6M media de 353 m en el momento basal.

Variables de resultado
El tratamiento con terapia combinada resultó en una reducción del riesgo del 50 % (razón de riesgo [HR] 0,502; IC del 95 %: 0,348 a 0,724; p = 0,0002) de la variable combinada de fracaso clínico hasta la visita de evaluación final, en comparación con el grupo de monoterapia agrupada [Figura 1 y Tabla 2]. El efecto del tratamiento se debió a una reducción del 63 % en las hospitalizaciones con el tratamiento combinado, se observó desde un inicio y se mantuvo a lo largo del tiempo. La eficacia del tratamiento combinado en relación con la variable principal fue similar a la observada con la monoterapia individual y en todos los subgrupos de edad, origen étnico, región geográfica y etiología (HPAIP/HPAh y HPA-CTD). El efecto fue significativo tanto en los pacientes con CF II como en los de CF III.

Figura 1



AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Tabla 2

	Ambrisentán + tadalafilo (N=253)	**Monoterapia combinada (N=247)**	**Monoterapia con ambrisentán (N=126)**	**Monoterapia con tadalafilo (N=121)**
Tiempo hasta el primer evento de fracaso clínico (evaluado)				
Fracaso clínico, n.º (%)	46 (18)	77 (31)	43 (34)	34 (28)
Razón de riesgo (IC del 95 %)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
Valor p, prueba de *log-rank*		0,0002	0,0004	0,0045
Componente como primer evento de fracaso clínico (evaluado)				
Muerte (por todas las causas)	9 (4 %)	8 (3 %)	2 (2 %)	6 (5 %)
Ingreso hospitalario por empeoramiento de la HAP	10 (4 %)	30 (12 %)	18 (14 %)	12 (10 %)
Progresión de la enfermedad	10 (4 %)	16 (6 %)	12 (10 %)	4 (3 %)
Respuesta clínica a largo plazo insatisfactoria	17 (7 %)	23 (9 %)	11 (9 %)	12 (10 %)
Tiempo hasta la primera hospitalización por empeoramiento de la HAP (adjudicado)				
Primera hospitalización, n.º (%)	19 (8 %)	44 (18 %)	27 (21 %)	17 (14 %)
Razón de riesgo (IC del 95 %)		0,372	0,323	0,442
Valor p, prueba de *log-rank*		0,0002	<0,0001	0,0124

Variables secundarias
Se analizaron las variables secundarias:

Tabla 3

Variables secundarias (variación desde el inicio hasta la semana 24)	**Ambrisentán + tadalafilo**	**Monoterapia combinada**	Diferencia e intervalo de confianza	Valor p
NT-proBNP (% de reducción)	-67,2	-50,4	diferencia en % -33,8; IC del 95 %: -44,8, -20,7	p<0,0001
% de personas que alcanzaron una respuesta clínica satisfactoria en la semana 24	39	29	Razón de probabilidades: 1,56; IC del 95 %: 1,05; 2,32	p=0,026
PM6M (m, variación mediana)	49,0	23,8	22,75 m; IC del 95 %: 12,00; 33,50	p<0,0001

Fibrosis pulmonar idiopática
Se ha llevado a cabo un estudio en 492 pacientes (ambrisentán: N = 329; placebo: N = 163) con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), de los cuales el 11 % presentaba hipertensión pulmonar secundaria (grupo 3 de la OMS); sin embargo, el estudio se interrumpió prematuramente al determinarse que no se podía alcanzar la variable principal de eficacia (estudio ARTEMIS-IPF). Se observaron 90 casos (27 %) de progresión de la FPI (incluidas las hospitalizaciones por motivos respiratorios) o de muerte en el grupo tratado con ambrisentán, frente a 28 acontecimientos (17 %) en el grupo tratado con placebo. Por tanto, el ambrisentán está contraindicado en pacientes con FPI, con o sin hipertensión pulmonar secundaria (ver sección 4.3).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Ambrisentán
Ambrisentán se absorbe rápidamente en humanos. Tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas (Cmáx) de ambrisentán suelen alcanzarse aproximadamente 1,5 horas después de la administración, tanto en condiciones de ayuno como con alimentos. La Cmáx y el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo (AUC) aumentan proporcionalmente a la dosis dentro del rango terapéutico. Por lo general, el estado estacionario se alcanza tras 4 días de administración repetida.

En un estudio sobre el efecto de la comida, en el que se administró ambrisentán a voluntarios sanos en condiciones de ayuno y tras una comida con alto contenido en grasas, se observó una disminución del 12% en la Cmáx mientras que el AUC se mantuvo sin cambios. Esta disminución de la concentración máxima no es clínicamente significativa, por lo que el ambrisentán puede tomarse con o sin alimentos.

Tadalafilo
Tadalafilo se absorbe rápidamente tras la administración oral y la concentración plasmática máxima media observada (Cmáx) se alcanza en una mediana de 4 horas tras la administración. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de tadalafilo tras la administración oral.

La velocidad y el grado de absorción de los comprimidos recubiertos con película de tadalafilo no se ven afectados por los alimentos, por lo que los comprimidos de tadalafilo pueden tomarse con o sin alimentos. El momento de la administración (mañana o noche, tras una única dosis de 10 mg) no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la velocidad y el grado de absorción. En el caso de los niños, tadalafilo se administró en ensayos clínicos y estudios posteriores a la comercialización sin tener en cuenta la ingesta de alimentos, sin que se observaran problemas de seguridad.

Distribución
Ambrisentán
Ambrisentán presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas. La unión de ambrisentán a proteínas plasmáticas, determinada *in vitro*, fue, de media, del 98,8 % y no dependió de la concentración en el intervalo de 0,2 a 20 microgramos/ml. Ambrisentán se une principalmente a la albúmina (96,5 %) y, en menor medida, a la alfa-1-glicoproteína ácida.
La distribución de ambrisentán en los glóbulos rojos es baja, con una relación media sangre/plasma de 0,57 y 0,61 en hombres y mujeres, respectivamente.

Tadalafilo
El volumen medio de distribución es de aproximadamente 77 L en el estado estacionario, lo que indica que tadalafilo se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94 % de tadalafilo presente en plasma se encuentra unido a proteínas plasmáticas. La función renal alterada no afecta a la unión a proteínas.
Menos del 0,0005 % de la dosis administrada apareció en el semen de los sujetos sanos.

Biotransformación

Ambrisentán
Ambrisentán es un antagonista de los receptores de la endotelina (ARE) no sulfonamídico (ácido propanoico).

El ambrisentán se glucuronida mediante varias isoenzimas UGT (UGT1A9s, UGT2B7s y UGT1A3s) para formar glucurónido de ambrisentán (13 %). Ambrisentán también se metaboliza por vía oxidativa, principalmente mediante el CYP3A4 y, en menor medida, mediante el CYP3A5 y el CYP2C19, para formar 4-hidroximetilambrisentán (21 %), que posteriormente se glucuronida para dar lugar al glucurónido de 4-hidroximetilambrisentán (5 %). La afinidad de unión del 4-hidroximetilambrisentán por el receptor de endotelina humano es 65 veces menor que la del ambrisentán. Por tanto, a las concentraciones observadas en plasma (aproximadamente el 4 % de las del ambrisentán), no se espera que el 4-hidroximetilambrisentán contribuya a la actividad farmacológica de ambrisentán.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Los datos *in vitro* indican que ambrisentán, a una concentración de 300 µM, produjo una inhibición inferior al 50 % de las enzimas UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7 (hasta un 30 %), así como de las enzimas del citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 (hasta un 25 %). *In vitro*, ambrisentán no ejerce ningún efecto inhibidor sobre los transportadores humanos P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 y NTCP a concentraciones clínicamente relevantes. Además, ambrisentán no indujo la expresión de las proteínas MRP2, P-gp ni BSEP en hepatocitos de rata. En conjunto, los datos de los ensayos *in vitro* sugieren que, a concentraciones clínicamente relevantes (Cmáx plasmática de hasta 3,2 µM), no cabe esperar que ambrisentán afecte a las enzimas UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7, a las enzimas del citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4, ni al transporte mediado por BSEP, BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1/3 o NTCP.

Se investigaron los efectos de ambrisentán en estado estacionario (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética y la farmacodinámica de una dosis única de warfarina (25 mg) en 20 voluntarios sanos. Los efectos farmacodinámicos se evaluaron mediante el tiempo de protrombina (TP) y el índice internacional normalizado (INR). Ambrisentán no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética ni la farmacodinámica de warfarina. Del mismo modo, la administración concomitante de warfarina no afectó a la farmacocinética de ambrisentán (ver sección 4.5).

Se investigó, en 19 voluntarios sanos, el efecto de un tratamiento de 7 días con sildenafilo (20 mg tres veces al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de ambrisentán, así como el efecto de un tratamiento de 7 días con ambrisentán (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de sildenafilo. A excepción de un aumento del 13 % en la Cmáx del sildenafilo tras la administración concomitante de ambrisentán, no se observaron otros cambios en los parámetros farmacocinéticos del sildenafilo, del N-desmetilsildenafilo ni del ambrisentán. Este ligero aumento de la Cmáx del sildenafilo no se considera clínicamente relevante (ver sección 4.5).

Se estudió en 23 voluntarios sanos el efecto de ambrisentán en estado estacionario (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de tadalafilo, así como el efecto de tadalafilo en estado estacionario (40 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de ambrisentán. Ambrisentán no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de tadalafilo. Del mismo modo, la administración concomitante de tadalafilo no afectó a la farmacocinética de ambrisentán (ver sección 4.5).

Se investigaron los efectos de la administración repetida de ketoconazol (400 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de 10 mg de ambrisentán en 16 voluntarios sanos. Las exposiciones a ambrisentán, medidas mediante el $AUC_{(0\text{-inf})}$ y la $C_{máx}$, aumentaron un 35 % y un 20 % respectivamente. Es poco probable que este cambio en la exposición tenga alguna relevancia clínica y, por tanto, ambrisentán puede administrarse conjuntamente con ketoconazol.

Se estudiaron en voluntarios sanos los efectos de la administración repetida de ciclosporina A (100-150 mg dos veces al día) sobre la farmacocinética de ambrisentán en estado estacionario (5 mg una vez al día), así como los efectos de la administración repetida de ambrisentán (5 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de ciclosporina A en estado estacionario (100-150 mg dos veces al día). La $C_{máx}$ y el $AUC(0–\tau)$ de ambrisentán aumentaron un 48 % y un 121 %, respectivamente, en presencia de dosis múltiples de ciclosporina A. A la vista de estos cambios, cuando se administra concomitantemente con ciclosporina A, la dosis de ambrisentán en pacientes adultos o pediátricos con un peso ≥50 kg debe limitarse a 5 mg una vez al día (ver sección 4.2). Sin embargo, la administración de dosis múltiples de ambrisentán no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición a ciclosporina A, por lo que no es necesario ajustar la dosis de esta última.

Se estudiaron en voluntarios sanos los efectos de la administración de dosis únicas y repetidas de rifampicina (600 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de ambrisentán en estado estacionario (10 mg una vez al día). Tras las dosis iniciales de rifampicina, se observó un aumento transitorio del $AUC(0–\tau)$ de ambrisentán (del 121 % y del 116 % tras la primera y la segunda dosis de rifampicina, respectivamente), presumiblemente debido a la inhibición de OATP mediada por la rifampicina. Sin embargo, el día 8, tras la administración de dosis múltiples de rifampicina, no se observó ningún efecto clínicamente relevante sobre

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

la exposición a ambrisentán. Los pacientes en tratamiento con ambrisentán deben ser estrechamente vigilados al iniciar el tratamiento con rifampicina (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Se estudiaron los efectos de la administración repetida de ambrisentán (10 mg) sobre la farmacocinética de una dosis única de digoxina en 15 voluntarios sanos. La administración de dosis múltiples de ambrisentán provocó ligeros aumentos del AUC_{0-last} y de las concentraciones mínimas de digoxina, así como un aumento del 29 % de la $C_{máx}$ de digoxina. El aumento de la exposición a la digoxina observado en presencia de dosis múltiples de ambrisentán no se consideró clínicamente relevante, por lo que no es necesario ajustar la dosis de digoxina (ver sección 4.5).

Se estudiaron en voluntarias sanas los efectos de una administración de 12 días de ambrisentán (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de un anticonceptivo oral que contenía etinilestradiol (35 µg) y noretindrona (1 mg). La $C_{máx}$ y el $AUC_{(0-\infty)}$ disminuyeron ligeramente en el caso del etinilestradiol (un 8 % y un 4 %, respectivamente) y aumentaron ligeramente en el caso de la noretindrona (un 13 % y un 14 %, respectivamente). Estos cambios en la exposición al etinilestradiol o a la noretindrona fueron de escasa magnitud y es poco probable que tengan relevancia clínica (ver sección 4.5).

Tadalafilo
Tadalafilo se metaboliza principalmente por por la isoforma 3A4 del citocromo CYP450. El principal metabolito circulante es el glucurónido de metilcatecol. Este metabolito es, como mínimo, 13 000 veces menos potente que el tadalafilo frente a la PDE5. Por consiguiente, no se espera que sea clínicamente activo a las concentraciones observadas.

Eliminación
Ambrisentán
Ambrisentán y sus metabolitos se excretan principalmente por la bilis tras su metabolismo hepático y/o extrahepático. Tras la administración oral, aproximadamente el 22 % de la dosis administrada se recupera en la orina, y el 3,3 % de la dosis corresponde a ambrisentán inalterado. La semivida de eliminación plasmática en humanos oscila entre 13,6 y 16,5 horas.

Tadalafilo
El aclaramiento oral medio de tadalafilo es de 3,4 l/h en estado estacionario y la semivida terminal media es de 16 horas en sujetos sanos. Tadalafilo se excreta principalmente en forma de metabolitos inactivos, sobre todo en las heces (aproximadamente el 61 % de la dosis) y, en menor medida, en la orina (aproximadamente el 36 % de la dosis).

Linealidad/No linealidad
En un rango de dosis de 2,5 a 20 mg, la exposición a tadalafilo (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis en sujetos sanos. Entre 20 mg y 40 mg, se observa un aumento de la exposición inferior al proporcional. Con dosis de 20 mg o 40 mg de tadalafilo una vez al día, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan en un plazo de 5 días, y la exposición es aproximadamente 1,5 veces superior a la observada tras una dosis única.

Farmacocinética poblacional
En los pacientes con hipertensión pulmonar que no recibían tratamiento concomitante con bosentán, la exposición media a tadalafilo en estado estacionario tras la administración de 40 mg fue un 26 % superior a la observada en los voluntarios sanos. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la $C_{máx}$, en comparación con los voluntarios sanos. Los resultados indican que el aclaramiento del tadalafilo es menor en los pacientes con hipertensión pulmonar en comparación con los voluntarios sanos.

Poblaciones especiales

Ambrisentán

Población adulta (sexo, edad)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Según los resultados de un análisis farmacocinético poblacional realizado en voluntarios sanos y pacientes con HAP, la farmacocinética de ambrisentán no se vio influida de forma significativa por el sexo ni por la edad (ver sección 4.2).

Población pediátrica
Se dispone de datos farmacocinéticos limitados en la población pediátrica. En un estudio clínico (AMB112529), se evaluó la farmacocinética en pacientes pediátricos de 8 a <18 años de edad.
La farmacocinética de ambrisentán tras la administración oral en pacientes de 8 a menos de 18 años de edad con HAP fue, en términos generales, similar a la observada en adultos tras tener en cuenta el peso corporal. Las exposiciones pediátricas en estado estacionario estimadas mediante el modelo (AUCss), tanto con las dosis bajas como con las dosis altas y en todos los grupos de peso corporal, se situaron entre los percentiles 5 y 95 de las exposiciones históricas observadas en adultos con la dosis baja (5 mg) y la dosis alta (10 mg), respectivamente.

Insuficiencia renal
Ambrisentán no experimenta un metabolismo ni una excreción renal significativos. En un análisis farmacocinético poblacional, se observó que el aclaramiento de creatinina era una covariable estadísticamente significativa que influía en el aclaramiento oral de ambrisentán. La magnitud de la disminución del aclaramiento oral es moderada (entre el 20 % y el 40 %) en pacientes con insuficiencia renal moderada, por lo que es poco probable que tenga relevancia clínica. No obstante, se debe actuar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática
Las principales vías de metabolismo de ambrisentán son la glucuronidación y la oxidación, seguidas de eliminación biliar; por tanto, cabe esperar que la insuficiencia hepática aumente la exposición al ambrisentán ($C_{máx}$ y AUC). En un análisis farmacocinético poblacional, se observó que el aclaramiento oral disminuía a medida que aumentaban los niveles de bilirrubina. Sin embargo, la magnitud del efecto de la bilirrubina es moderada: en comparación con un paciente típico con una concentración de bilirrubina de 0,6 mg/dl, un paciente con una concentración elevada de bilirrubina de 4,5 mg/dl tendría un aclaramiento oral de ambrisentán aproximadamente un 30 % menor. No se ha estudiado la farmacocinética del ambrisentán en pacientes con insuficiencia hepática (con o sin cirrosis). Por tanto, no se debe iniciar el tratamiento con ambrisentán en pacientes con insuficiencia hepática grave o con concentraciones de aminotransferasas hepáticas clínicamente elevadas (>3 veces el límite superior de normalidad) (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Tadalafilo

Personas de edad avanzada
Los sujetos sanos de edad avanzada (65 años o más) presentaron un menor aclaramiento oral del tadalafilo, lo que se tradujo en una exposición (AUC) un 25 % mayor que la observada en sujetos sanos de entre 19 y 45 años tras una dosis de 10 mg. Este efecto relacionado con la edad no es clínicamente significativo y no justifica un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal
En estudios de farmacología clínica en los que se administró una dosis única de tadalafilo (de 5 a 20 mg), la exposición al tadalafilo (AUC) fue aproximadamente el doble en los sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min), así como en los sujetos con enfermedad renal terminal sometidos a diálisis. En los pacientes sometidos a hemodiálisis, la $C_{máx}$ fue un 41 % superior a la observada en sujetos sanos.
La hemodiálisis contribuye de forma insignificante a la eliminación del tadalafilo.
Debido al aumento de la exposición al tadalafilo (AUC), a la limitada experiencia clínica y a la imposibilidad de modificar su eliminación mediante diálisis, no se recomienda el uso de tadalafilo en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática
La exposición a tadalafilo (AUC) en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh) es comparable a la observada en sujetos sanos tras la administración de una dosis de 10 mg. Si

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

se prescribe tadalafilo, el médico debe realizar una evaluación minuciosa de la relación beneficio-riesgo para cada paciente. No se dispone de datos sobre la administración de dosis superiores a 10 mg de tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática.
No se han realizado estudios en pacientes con cirrosis hepática grave (clase C de Child-Pugh) y, por tanto, no se recomienda la administración de tadalafilo en estos pacientes.

Pacientes con diabetes
La exposición al tadalafilo (AUC) en pacientes con diabetes fue aproximadamente un 19 % inferior a la observada en sujetos sanos tras la administración de una dosis de 10 mg. Esta diferencia en la exposición no justifica un ajuste de la dosis.

Raza
Los estudios farmacocinéticos han incluido a sujetos y pacientes de diferentes grupos étnicos, y no se han observado diferencias en la exposición habitual al tadalafilo. No es necesario ajustar la dosis.

Género
Tras la administración de dosis únicas y múltiples de tadalafilo a sujetos sanos, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la exposición entre mujeres y hombres. No es necesario ajustar la dosis.

Población pediátrica
Según los datos de 36 pacientes pediátricos con HAP de entre 2 y menos de 18 años, el peso corporal no influyó en el aclaramiento del tadalafilo; los valores del AUC en todos los grupos de peso pediátricos son similares a los de los pacientes adultos que recibieron la misma dosis. Se ha demostrado que el peso corporal es un factor predictivo de la exposición máxima. Debido a este efecto del peso, la dosis es de 20 mg al día para los pacientes pediátricos de ≥2 años y con un peso < 40 kg, y se espera que la Cmáx sea similar a la de los pacientes pediátricos con un peso ≥40 kg que reciben 40 mg al día. El tiempo hasta alcanzar la concentración máxima (Tmáx) de la formulación en comprimidos se estimó en aproximadamente 4 horas y no dependió del peso corporal. Se estimó que la semivida de tadalafilo oscilaba entre 13,6 y 24,2 horas para un intervalo de peso corporal de 10 a 80 kg, sin que se observaran diferencias clínicamente relevantes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Ambrisentán
Debido al efecto farmacológico principal de esta clase de medicamentos, una dosis única elevada de ambrisentán (es decir, una sobredosis) podría reducir la presión arterial y provocar hipotensión y síntomas relacionados con la vasodilatación.

No se ha demostrado que el ambrisentán inhiba el transporte de ácidos biliares ni que cause hepatotoxicidad manifiesta.
En roedores se observaron inflamación y alteraciones del epitelio de la cavidad nasal tras la administración crónica a niveles de exposición inferiores a los terapéuticos en humanos. En perros, se observaron respuestas inflamatorias leves tras la administración crónica de dosis elevadas de ambrisentán, con niveles de exposición más de 20 veces superiores a los observados en pacientes.

Se observó hiperplasia ósea de los cornetes etmoidales de la cavidad nasal en ratas tratadas con ambrisentán, con niveles de exposición tres veces superiores al AUC clínico. No se observó hiperplasia ósea nasal asociada al ambrisentán en ratones ni en perros. En roedores, la hiperplasia ósea de los cornetes nasales es una respuesta conocida a la inflamación nasal, según la experiencia obtenida con otros compuestos.
Ambrisentán resultó ser clastogénico cuando se evaluó a concentraciones elevadas en células de mamíferos *in vitro*. No se observaron indicios de efectos mutagénicos ni genotóxicos de ambrisentán en bacterias ni en dos estudios *in vivo* realizados en roedores.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

No se observaron indicios de potencial carcinogénico en estudios de administración oral de dos años de duración realizados en ratas y ratones. Se observó un ligero aumento de la incidencia de fibroadenomas mamarios —tumores benignos— en ratas macho, únicamente en el grupo que recibió la dosis más alta. La exposición sistémica a ambrisentán en ratas macho a esta dosis (según el AUC en estado estacionario) fue seis veces superior a la alcanzada con la dosis clínica de 10 mg/día.

En los estudios de toxicidad por administración oral de dosis repetidas y de fertilidad realizados en ratas y ratones macho, se observó atrofia tubular testicular, asociada ocasionalmente a aspermia, sin que se estableciera un margen de seguridad. Las alteraciones testiculares no fueron completamente reversibles durante los periodos sin tratamiento evaluados. Sin embargo, no se observaron alteraciones testiculares en estudios realizados en perros de hasta 39 semanas de duración, con exposiciones 35 veces superiores a las observadas en humanos, según el AUC. En ratas macho, no se observaron efectos de ambrisentán sobre la motilidad de los espermatozoides en ninguna de las dosis probadas (hasta 300 mg/kg/día). Se observó una ligera disminución (<10 %) en el porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales con una dosis de 300 mg/kg/día, pero no con una dosis de 100 mg/kg/día (una exposición clínica más de nueve veces superior a la de 10 mg/día). Se desconoce el efecto de ambrisentán sobre la fertilidad masculina.

Se ha demostrado que ambrisentán es teratogénico en ratas y conejos. Se observaron anomalías en la mandíbula inferior, la lengua y/o el paladar con todas las dosis probadas. Además, el estudio en ratas puso de manifiesto una mayor incidencia de defectos del tabique interventricular, defectos de los grandes vasos, anomalías de la tiroides y el timo, osificación del hueso basiesfenoides y presencia de la arteria umbilical en el lado izquierdo de la vejiga urinaria en lugar de en el derecho. Se considera que la teratogenicidad es un efecto de clase de los antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE).

La administración de ambrisentán a ratas hembra desde las últimas etapas de la gestación hasta la lactancia produjo efectos adversos sobre el comportamiento materno, redujo la supervivencia de las crías y afectó a la capacidad reproductiva de la descendencia (con presencia de testículos pequeños en la necropsia), con una exposición tres veces superior al AUC correspondiente a la dosis máxima recomendada en humanos.

En ratas jóvenes a las que se administró ambrisentán por vía oral una vez al día entre los días 7 y 26, 36 o 62 del periodo posnatal (periodo que, en humanos, corresponde desde la etapa neonatal hasta la adolescencia tardía), se observó una disminución del peso cerebral de entre un -3 % y un -8 %, sin cambios morfológicos ni neuroconductuales, asociada a la presencia de ruidos respiratorios, apnea e hipoxia. Estos efectos se produjeron con exposiciones (AUC) entre 1,8 y 7 veces superiores a la exposición observada en pacientes pediátricos con una dosis de 10 mg. En otro estudio, cuando se trató a ratas de 5 semanas de edad (equivalente a una edad aproximada de 8 años en humanos), solo se observó una disminución del peso cerebral con una dosis muy elevada y únicamente en los machos. Los datos no clínicos disponibles no permiten determinar la relevancia clínica de este hallazgo en niños menores de 8 años.

Tadalafilo
Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

No se observaron signos de teratogenicidad, embriotoxicidad ni fetotoxicidad en ratas ni ratones que recibieron dosis de tadalafilo de hasta 1 000 mg/kg/día. En un estudio sobre el desarrollo prenatal y posnatal en ratas, la dosis sin efectos observados fue de 30 mg/kg/día. En ratas preñadas, el AUC calculada de la fracción libre del principio activo con esta dosis fue aproximadamente 18 veces superior al AUC observada en humanos con una dosis de 20 mg.

No se observó ninguna alteración de la fertilidad en ratas macho ni hembra. En perros a los que se administró tadalafilo diariamente durante un periodo de 6 a 12 meses, a dosis de 25 mg/kg/día (resultando en una exposición al menos tres veces superior [intervalo: 3,7-18,6] a la observada en humanos tras la administración de una dosis única de 20 mg) o superiores, se produjo una regresión del epitelio tubular seminífero que dio lugar a una disminución de la espermatogénesis en algunos perros. Ver también la sección 5.1.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos
Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Hidroxipropilcelulosa
Croscarmelosa sódica
Laurilsulfato de sodio
Estearato de magnesio

Material del recubrimiento
Carbonato cálcico
Isomalta
Hipromelosa
Triglicéridos de cadena media
Carmín de índigo (E 132) (5 mg/20 mg)
Complejos cúpricos de clorofilas y clorofilinas (E 141) (5 mg/40 mg)
Óxido de hierro rojo (E 172) (10 mg/40 mg)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres opacos de PVC/PVDC y aluminio.

Caja de cartón con 20, 30 o 60 comprimidos recubiertos con película en blísteres estándar, o con 20 x 1, 30 x 1 o 60 x 1 comprimidos recubiertos con película en blísteres precortados unidosis.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Laboratorios Gebro Pharma S.A.
Avenida Tibidabo, 29
08022 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tyrax 5 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película. 91.737
Tyrax 5 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película. 91.738
Tyrax 10 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película. 91.739

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Noviembre 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre de 2026

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS