



Ahora puedes ser contundente con
su enfermedad desde el inicio

COMBINACIÓN INICIAL DE VOLIBRIS® Y TADALAFILO.¹⁻³

AMBITION
Ambrisentan + Tadalafilo
COMBINACIÓN DESDE EL INICIO

Referencias: 1. Galiè N *et al.* *Eur Respir J.* 2015; 46(4): 903-75.
2. Ficha Técnica Volibris® 11/2015 GSK. 3. Galiè N *et al.* *N Engl J Med* 2015; 373: 834-844.

Puede encontrar la Ficha Técnica en el interior.

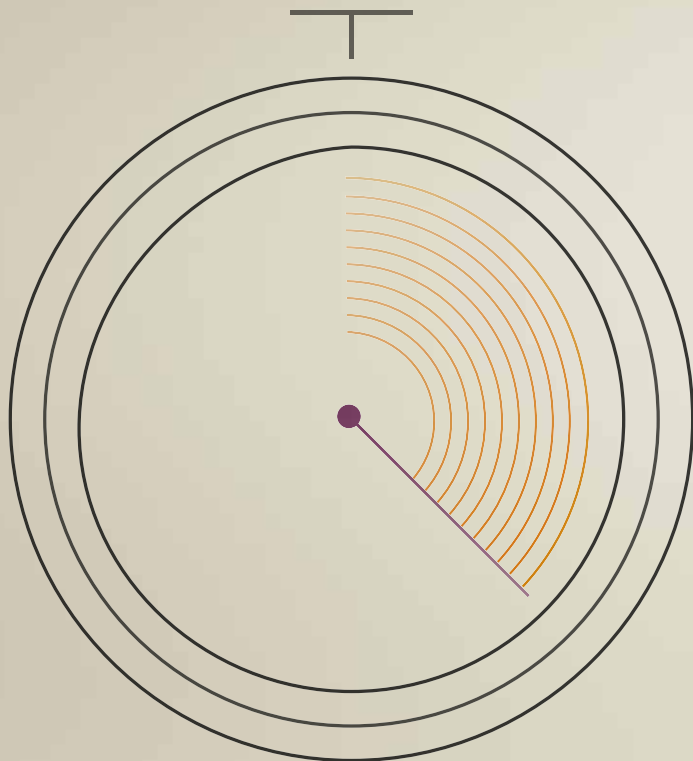
Volibris® & tadalafilo
ambrisentan

La combinación inicial demostrada en HAP



Sí necesitas hacer más por tus pacientes HAP

SÉ CONTUNDENTE CON SU ENFERMEDAD DESDE EL INICIO.



Los registros actuales sugieren que muchos pacientes en clases funcionales II y III de la OMS están siendo tratados con monoterapia.¹

Tradicionalmente ha habido una falta de evidencia sobre cual es el momento adecuado para iniciar la terapia de combinación.

El diagnóstico de la HAP continúa siendo mejorable.

El manejo de enfermedades críticas tales como la insuficiencia cardíaca², ha evolucionado hacia el uso del tratamiento combinado desde el inicio frente a un abordaje secuencial.²

Retrasar el tratamiento en la HAP, tiene un impacto negativo sobre los resultados.³

Referencias: 1. McGoon MD, Miller DP. Eur Respir Rev 2012; 21: 8–18. 2. Galiè N *et al.* J Am Coll Cardiol 2013; 62: D60–D72. 3. Strange G *et al.* Pulm Circ 2013; 3: 89–94.



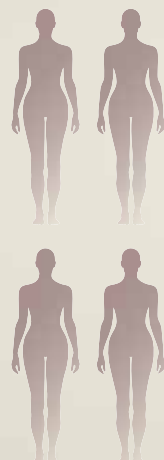
Diseño del estudio **AMBITION**

AMBITION ES EL ÚNICO ESTUDIO QUE HA INVESTIGADO LA TERAPIA DE COMBINACIÓN DESDE EL INICIO VS TRATAMIENTO ACTIVO EN MONOTERAPIA¹

AMBITION SÓLO INCLUYÓ PACIENTES INCIDENTES RECIÉN DIAGNOSTICADOS (mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta 1^{ra} administración del fármaco inferior a 29 días)¹

LA DURACIÓN MEDIA DEL TRATAMIENTO ALEATORIZADO DESDE EL INICIO HASTA LA VISITA FINAL DE EVALUACIÓN FUE DE 517 DÍAS¹

Aleatorización 2:1:1 en brazo de combinación o brazo de monoterapia* (PAS n=500)



Brazo de combinación: Volibris + tadalafilo (n=253)



Brazo monoterapia: Volibris + placebo (n=126)



Brazo monoterapia: Tadalafilo + placebo (n=121)



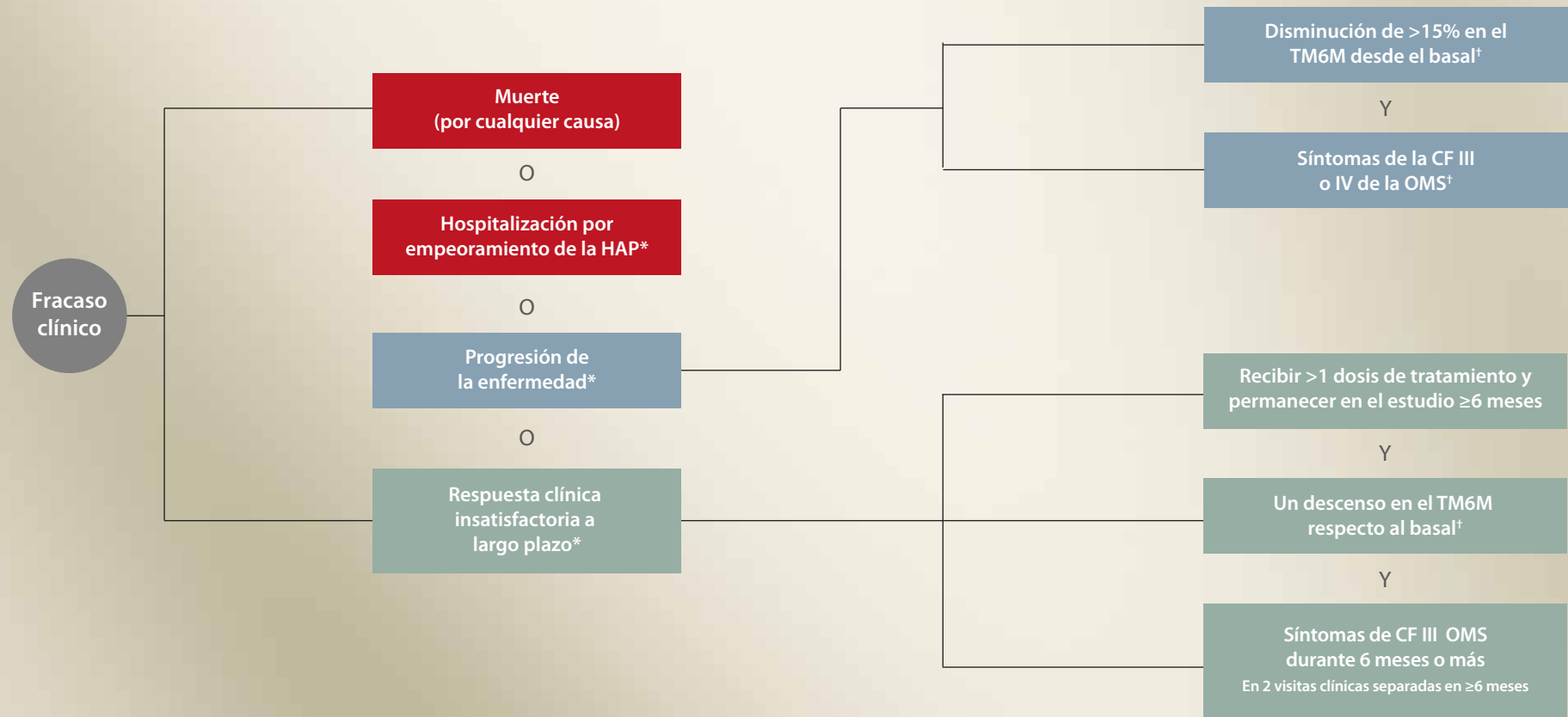
105 eventos: Tiempo hasta fracaso clínico (endpoint primario compuesto)[†]

*610 pacientes fueron aleatorizados; de los cuales 605 recibieron al menos una dosis del fármaco de estudio y fueron incluidos en la población por intención de tratar (ITT). Tras una revisión ciega preplanificada de los participantes inscritos en los primeros 6 meses, los criterios de inclusión/exclusión del estudio fueron modificados (enmienda 2) con el fin de reducir la posibilidad de incluir sujetos con hipertensión pulmonar debido a disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. 500 pacientes cumplieron estos criterios y se incluyeron en el Set de Análisis Primario (PAS). Los 105 pacientes restantes constituyen la población¹ Ex -PAS

[†]Tras el primer evento, los sujetos podían recibir terapia de combinación ciega, y permanecer en el estudio

EL ENDPOINT COMPUESTO DE FRACASO CLÍNICO REFLEJA LA PRÁCTICA CLÍNICA ACTUAL AL ESTABLECER COMO OBJETIVO LA MEJORÍA EN LUGAR DE ESPERAR AL DETERIORO^{1,2}

FRACASO CLÍNICO¹



TM6M: test de la marcha de los 6 minutos

*Adjudicación de los eventos clínicos al comité de adjudicación (CEAC)

†A los 2 visitas consecutivas después de basal separadas en ≥14 días

Referencias: 1. Galiè N *et al.* N Engl J Med 2015; 373: 834–844. 2. Nathan SD *et al.* Thorax 2015; 0: 1 -3.

EL FRACASO CLÍNICO VA MÁS ALLÁ DE OTROS ENDPOINTS COMPUESTOS

CRITERIOS DE EVALUACIÓN USADOS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE HAP¹⁻⁴

COMPONENTES DEL ENDPOINT PRIMARIO COMPUESTO	COMPONENTES DE FRACASO CLÍNICO	COMPONENTES DE EMPEORAMIENTO CLÍNICO		
	AMBITION	SERAPHIN	COMPASS-2	GRIPHON
MUERTE	●	●	●	●
HOSPITALIZACIÓN	●	○	●	●
TRASPLANTE DE PULMÓN	●	●	●	●
SEPTOSTOMÍA ATRIAL	●	●	●	●
PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD (EMPEORAMIENTO DE LA CF/TM6M/SÍNTOMAS)	●	●	●	●
NECESIDAD DE UNA TRATAMIENTO ADICIONAL PARA HAP	●	●	●	●
RESPUESTA CLÍNICA INSATISFACTORIA AL TRATAMIENTO	●	○	○	○

AMBITION ES EL **ÚNICO** ESTUDIO QUE HA INCLUIDO
RESPUESTA **CLÍNICA INSATISFACTORIA** COMO PARTE
DEL ENDPOINT PRIMARIO COMPUESTO¹⁻⁴

Referencias: 1. Galié N *et al.* N Engl J Med 2015; 373: 834-844. 2. Pulido T *et al.* N Engl J Med. 2013 Aug 29; 369(9): 809-18.
3. McLaughlin V *et al.* Eur Respir J 2015; 46: 405-413. 4. Sitbon O *et al.* N Engl J Med 2015; 373: 2522-33.

Volibris® & tadalafilo
ambrisentan

La combinación inicial demostrada en HAP



Cuando tus pacientes necesitan respuestas.....

EL ESTUDIO AMBITION HA MOSTRADO QUE LA COMBINACIÓN INICIAL DE VOLIBRIS® Y TADALAFILO REDUCE EL RIESGO DE FRACASO CLÍNICO EN UN 50% VS EL AGREGADO DE LAS MONOTERAPIAS.¹

- La combinación inicial de Volibris® y tadalafilo redujo de manera significativa, en un 50%, el riesgo de fracaso clínico respecto al agregado de las monoterapias¹
- La tasa de fracaso clínico fue del 18% para la combinación inicial frente al 31% de las monoterapias agrupadas (HR 0.50, 95% IC 0.35, 0.72; $p < 0,001$)¹
- Las guías ESC/ERS 2015 han asignado un grado de recomendación 1B a la combinación inicial de Volibris y tadalafilo en los pacientes con HAP en CF II y III de la OMS.²

CURVAS KAPLAN-MEIER: TIEMPO HASTA PRIMER EVENTO ADJUDICADO DE FRACASO CLÍNICO.¹

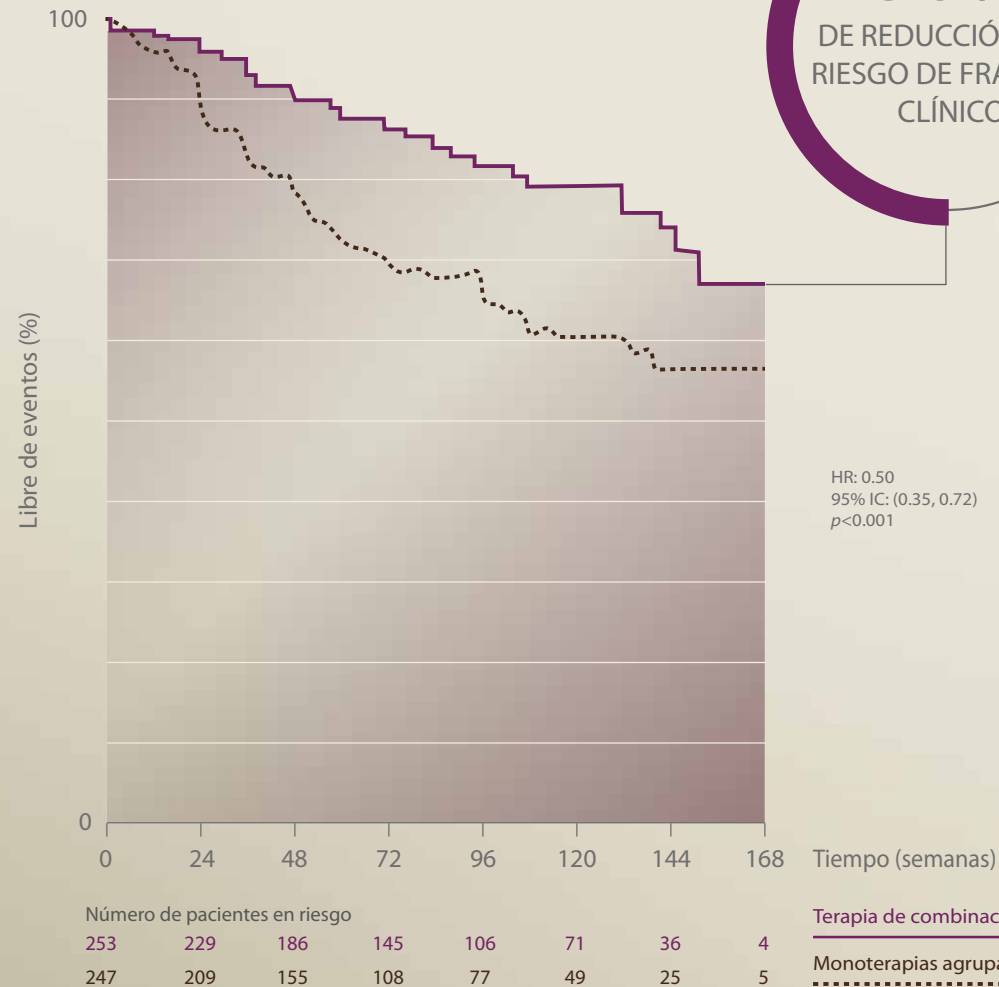


Figura adaptada de Galiè N *et al.* N Engl J Med 2015.

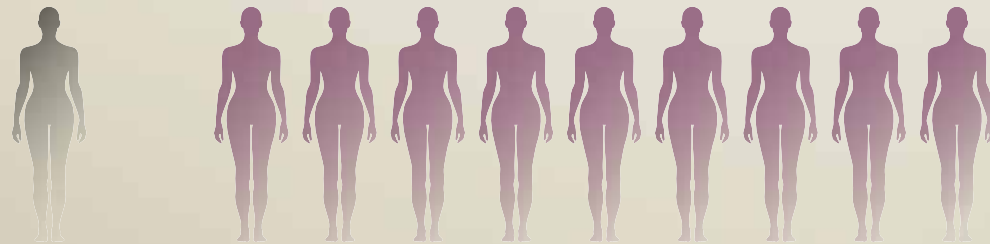
Referencias: 1. Galiè N *et al.* N Engl J Med 2015; 373: 834-844. 2. Galiè N *et al.* Eur Respir J. 2015 Oct; 46(4): 903-75.



Cuando tus pacientes necesitan respuestas.....

LA COMBINACIÓN INICIAL DE VOLIBRIS® Y TADALAFILO
REDUCE SIGNIFICATIVAMENTE EL RIESGO DE
HOSPITALIZACIÓN POR EMPEORAMIENTO DE LA HAP EN UN
63% VS AL GRUPO DE MONOTERAPIA AGRUPADA.¹

- La reducción de fracaso clínico vs. monoterapia se debió fundamentalmente a **una reducción significativa en las hospitalizaciones por empeoramiento de la HAP**^{1,2}
- Sólo el 8% de los pacientes que recibieron tratamiento combinado desde el inicio fueron hospitalizados durante el periodo de estudio, frente al 18% del grupo de la monoterapia agrupada³
- Ningún paciente en CF II de la OMS en tratamiento combinado desde el inicio fue hospitalizado por empeoramiento de la HAP durante el periodo de estudio¹



EL **92%** DE LOS PACIENTES TRATADOS CON VOLIBRIS® Y TADALAFILO DESDE EL INICIO NO REQUIRIERON SER HOSPITALIZADOS POR EMPEORAMIENTO DE LA HAP^{1,3}



Quando tus pacientes buscan respuestas.....

LA COMBINACIÓN INICIAL DE VOLIBRIS® Y TADALAFILO NO SE ASOCIÓ CON LA APARICIÓN DE NUEVOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DIFERENTES A LOS YA CONOCIDOS PARA LAS MONOTERAPIAS¹

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTEMENTE REPORTADOS EN CUALQUIERA DE LOS GRUPOS ($\geq 10\%$)

	TRATAMIENTO DE COMBINACIÓN N=253 (%)	MONOTERAPIA DE VOLIBRIS N=126 (%)	MONOTERAPIA DE TADALAFILO N=121 (%)
EDEMA PERIFÉRICO	115 (45)	41 (33)	34 (28)
CEFALEA	107 (42)	41 (33)	42 (35)
CONGESTIÓN NASAL	54 (21)	19 (15)	15 (12)
DIARREA	50 (20)	29 (23)	23 (19)
MAREO	50 (20)	24 (19)	14 (12)
DISNEA	44 (17)	22 (17)	20 (17)
NAUSEA	43 (17)	18 (14)	20 (17)
TOS	40 (26)	14 (11)	21 (17)
RUBEFACCIÓN	38 (15)	18 (14)	11 (9)
ANEMIA	37 (15)	8 (6)	14 (12)
NASOFARINGITIS	37 (15)	26 (21)	18 (15)
DOLOR EN LAS EXTREMIDADES	37 (15)	14 (11)	18 (15)
INFECCIONES DEL TRACTO ALTO RESPIRATORIO	34 (13)	20 (16)	20 (17)
ARTRALGIA	32 (13)	17 (13)	19 (16)
DOLOR DE ESPALDA	31 (12)	13 (10)	18 (15)
FATIGA	30 (12)	17 (13)	15 (12)
DISPEPSIA	29 (11)	5 (4)	14 (12)
PALPITACIONES	28 (11)	20 (16)	17 (14)
VÓMITOS	28 (11)	11 (9)	12 (10)
BRONQUITIS	27 (11)	10 (8)	8 (7)
DOLOR TORÁCICO NO CARDÍACO	27 (11)	10 (8)	8 (7)
MIALGIA	23 (9)	12 (10)	15 (12)
INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO	18 (7)	9 (7)	15 (12)
HIPERTENSIÓN PULMONAR*	12 (5)	13 (10)	9 (7)

Tabla adaptada de Galiè N *et al.* N Engl J Med 2015.

*Este tipo de AA fue reportado por el investigador utilizando un texto adicional no recogido entre los "terminos preferidos"; describiéndolo cómo empeoramiento de la hipertensión pulmonar. Sin embargo un AA de empeoramiento de la HAP no se convierte necesariamente en un evento del endpoint primario, el cual está definido por criterios específicos.

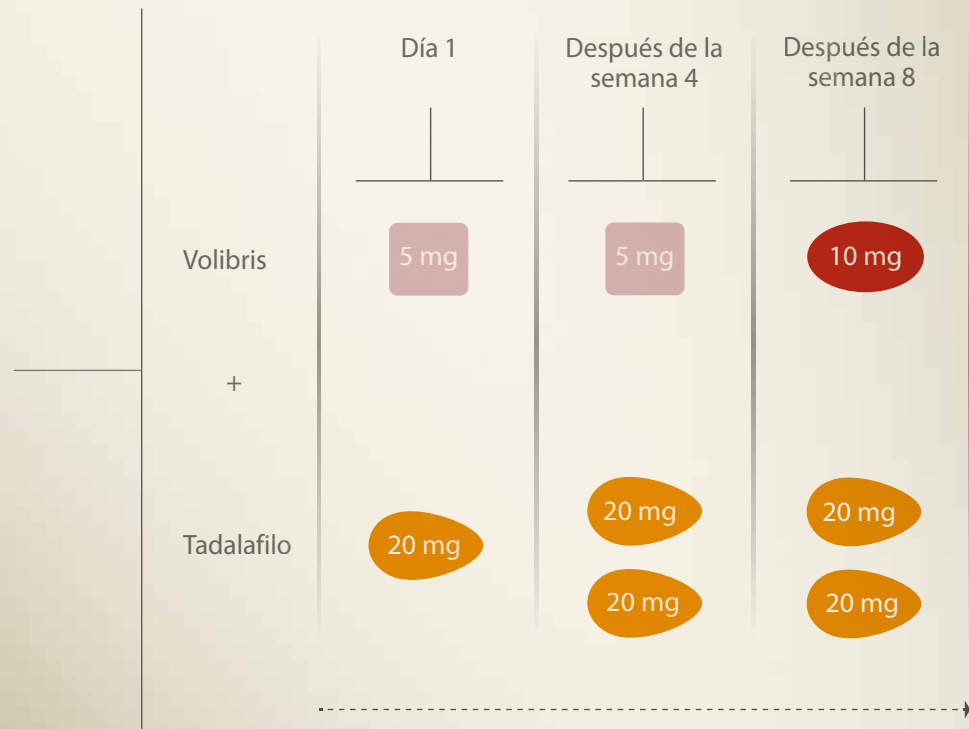
- El perfil de seguridad y de acontecimientos adversos (AA) de la combinación inicial fue consistente con los perfiles ya conocidos de ambrisentan y tadalafilo¹⁻³
- El edema periférico fue más frecuente en los pacientes que recibieron la combinación inicial de ambrisentan y tadalafilo en comparación con la monoterapia. No obstante este fue de aparición temprana, generalmente no fue grave y raramente dio lugar a la discontinuación del tratamiento (2% tratamiento combinación, 2% Volibris en monoterapia y <1% tadalafilo en monoterapia)¹

Referencias: 1. Galiè N *et al.* N Engl J Med 2015; 373: 834–844. 2. Ficha Técnica Volibris® 11/2015 GSK. 3. Ficha Técnica Adcirca® 08/2015 Lilly.


La combinación inicial demostrada en HAP

CÓMO EMPEZAR EL TRATAMIENTO COMBINADO DE VOLIBRIS® Y TADALAFILO DESDE EL INICIO¹:

- AMBITION ofrece un nuevo enfoque de tratamiento para la HAP comenzando a la vez con dos tratamientos activos
- **El esquema de titulación** utilizado en el **estudio AMBITION** fue el siguiente:
 - Tadalafilo se inició a 20 mg (una vez al día; OD), y si era bien tolerado, se aumentó a 40 mg (OD) después de 4 semanas¹
 - Volibris (ambrisentan) se inició a 5 mg (una vez al día; OD), si era bien tolerado, se aumentó a 10 mg (OD) después de 8 semanas¹
- Este esquema de titulación fue bien tolerado con pocas discontinuaciones debidas a acontecimientos adversos¹



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Volibris 5 mg comprimidos recubiertos con película. Volibris 10 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Volibris 5 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene 5 mg de ambrisentan. Excipiente(s) con efecto conocido: Cada comprimido contiene aproximadamente 95 mg de lactosa monohidratada, aproximadamente 0,25 mg de lecitina (soja) (E322) y aproximadamente 0,11 mg de rojo Allura AC Aluminio Lake (E129). Resto de excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado), talco (E553b), dióxido de titanio (E171) y macrogol/PEG 3350. Volibris 10 mg comprimidos recubiertos con película: Cada comprimido contiene 10 mg de ambrisentan. Excipiente(s) con efecto conocido: Cada comprimido contiene aproximadamente 90 mg de lactosa monohidratada, aproximadamente 0,25 mg de lecitina (soja) (E322) y aproximadamente 0,45 mg de rojo Allura AC Aluminio Lake (E129). Resto de excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado), talco (E553b), dióxido de titanio (E171) y macrogol/PEG 3350. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película (comprimido). Volibris 5 mg comprimidos recubiertos con película: los comprimidos recubiertos con película son de color rosa pálido, cuadrados, convexos, con "GS" grabado en un lado y "K2C" en el otro. Volibris 10 mg comprimidos recubiertos con película: los comprimidos recubiertos con película son de color rosa oscuro, ovalados, convexos, con "GS" grabado en un lado y "KE3" en el otro. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas -** Volibris está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos clasificados como clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS), incluyendo el uso en tratamiento de combinación (ver sección 5.1). Se ha demostrado la eficacia de este medicamento en HAP idiopática (HAPI) y en HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo. **4.2 Posología y forma de administración -** El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de HAP. Posología: Ambrisentan en monoterapia: Volibris se debe tomar por vía oral, se debe comenzar con una dosis de 5 mg una vez al día que se podrá aumentar a 10 mg diarios, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad. Ambrisentan en combinación con tadalafilo: Cuando se utiliza en combinación con tadalafilo, la dosis de Volibris se debe ajustar hasta alcanzar una dosis de 10 mg una vez al día. En el ensayo AMBITION, los pacientes recibieron 5 mg de ambrisentan diariamente durante las primeras 8 semanas antes de ajustar a 10 mg, dependiendo de la tolerabilidad (ver sección 5.1). Cuando se utilizó en combinación con tadalafilo, los pacientes comenzaron con 5 mg de ambrisentan y 20 mg de tadalafilo. Dependiendo de la tolerabilidad, la dosis de tadalafilo se aumentó a 40 mg después de 4 semanas y la dosis de ambrisentan se aumentó a 10 mg después de 8 semanas. Más del 90% de los pacientes alcanzaron estas dosis. Dependiendo de la tolerabilidad, las dosis también se podrían haber disminuido. Los escasos datos disponibles sugieren que la interrupción brusca del tratamiento con ambrisentan no está asociada con un empeoramiento rebote de la HAP. Cuando se co-administra con ciclosporina A, la dosis de ambrisentan debe ser limitada a 5 mg una vez al día y el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado (ver secciones 4.5 y 5.2). Pacientes de edad avanzada: No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección 5. 2). Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5. 2). Existe experiencia limitada con ambrisentan en individuos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de

creatinina <30 ml/ min); se debe iniciar el tratamiento con cautela en este subgrupo, y prestar especial cuidado si la dosis se incrementa hasta los 10 mg de ambrisentan. Pacientes con insuficiencia hepática: No se ha estudiado el efecto de ambrisentan en pacientes con insuficiencia hepática (con o sin cirrosis). Debido a que las principales rutas metabólicas de ambrisentan son la glucuronidación y oxidación con posterior eliminación por vía biliar, se podría esperar que la insuficiencia hepática incremente la exposición (C_{max} y AUC) a ambrisentan. Por lo tanto, no se debe iniciar el tratamiento con ambrisentan en pacientes con insuficiencia hepática grave, ni en aquellos con elevación de los valores de aminotransferasas hepáticas clínicamente significativa (más de 3 veces el límite superior de la normalidad (>3xLSN); ver secciones 4.3 y 4.4). Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de ambrisentan en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles. Forma de administración: Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y se recomienda tragarlos enteros. Se recomienda no fracturar, machacar o masticar el comprimido. **4.3 Contraindicaciones -** Hipersensibilidad al principio activo, a la soja 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 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 aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) >3xLSN (ver secciones 4.2 y 4.4). Fibrosis pulmonar idiopática (FPI), con o sin hipertensión pulmonar secundaria (ver sección 5.1). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo -** Ambrisentan no se ha estudiado en un número suficiente de pacientes que permita establecer el balance beneficio/riesgo en pacientes con HAP clasificados como clase funcional I de la OMS. No se ha establecido la eficacia de ambrisentan en monoterapia en pacientes con HAP clasificados como clase funcional IV de la OMS. Si el estado clínico empeora, se debe considerar el cambio a un tratamiento recomendado en el estadio grave de la enfermedad (p. ej. epoprostenol). Función hepática: La HAP se ha asociado con anomalías de la función hepática. Se han observado casos de hepatitis autoinmune, incluyendo una posible exacerbación de una hepatitis autoinmune subyacente, lesión hepática y elevaciones de las enzimas hepáticas potencialmente relacionadas con el tratamiento con ambrisentan (ver sección 5.1). Por lo tanto, se deben evaluar los niveles de aminotransferasas hepáticas (ALT y AST) antes de iniciar el tratamiento con ambrisentan, no debiéndose iniciar el tratamiento en pacientes con valores basales de ALT y/o AST >3xLSN (ver sección 4.3). Se recomienda controlar a los pacientes para detectar signos de daño hepático y hacerles un seguimiento mensual de los niveles de ALT y AST. Si los pacientes desarrollan un incremento inexplicable y sostenido de los niveles de ALT y/o AST clínicamente significativo, o si el incremento de ALT y/o AST va acompañado de signos o síntomas de daño hepático (p. ej. ictericia), se debe interrumpir el tratamiento con ambrisentan. En aquellos pacientes que no presenten síntomas clínicos de daño hepático o de ictericia, se puede considerar el reinicio del tratamiento con ambrisentan, una vez se hayan resuelto las anomalías en los valores de enzimas hepáticas. Se recomienda el consejo de un hepatólogo. Concentración de hemoglobina: El uso de antagonistas de los receptores de endotelina (AREs), incluido ambrisentan, se ha asociado con una reducción en la concentración de hemoglobina y hematocrito. La mayor parte de estas disminuciones fueron detectadas durante las primeras 4 semanas de tratamiento, estabilizándose generalmente los niveles

de hemoglobina pasado este periodo. Las disminuciones medias desde los valores basales (que van desde 0,9 hasta 1,2 g/dL) en las concentraciones de hemoglobina continuaron hasta los 4 años de tratamiento con ambrisentan, en la extensión a largo plazo de los ensayos clínicos abiertos en fase 3 pivotaes. En el período posterior a su comercialización, se han notificado casos de anemia que requirieron transfusiones de glóbulos sanguíneos (ver sección 4.8). No se recomienda iniciar el tratamiento con ambrisentan en pacientes con anemia clínicamente significativa. Se recomienda medir los niveles de hemoglobina y/o hematocrito durante el tratamiento con ambrisentan, por ejemplo en 1 mes, 3 meses y después periódicamente, de acuerdo con la práctica clínica. Si se observa una disminución en la hemoglobina o hematocrito clínicamente relevante, y se han descartado otras posibles causas, se debe considerar la reducción de dosis o la interrupción del tratamiento con Volibris. La incidencia de anemia se incrementó cuando ambrisentan fue dosificado en combinación con tadalafilo (frecuencia del evento adverso del 15%), en comparación con la incidencia de anemia cuando ambrisentan y tadalafilo fueron administrados como monoterapia (7% y 11%, respectivamente). Retención de fluidos: Se ha observado aparición de edema periférico con el tratamiento con AREs, incluido ambrisentan. La mayoría de los casos de edema periférico observados durante los ensayos clínicos con ambrisentan fueron de gravedad entre leve y moderada, aunque parece que puede ocurrir con mayor frecuencia e intensidad en pacientes ≥ 65 años. El edema periférico fue notificado más frecuentemente con ambrisentan 10 mg en ensayos clínicos a corto plazo (ver sección 4.8). Se han notificado algunos casos post-comercialización de retención de fluidos, que ocurrieron semanas después de comenzar el tratamiento con ambrisentan y que, en algunos casos, han requerido la utilización de un diurético o la hospitalización para controlar los fluidos o la insuficiencia cardíaca descompensada. Si los pacientes tienen sobrecarga de fluidos preexistente, se debe controlar clínicamente antes de comenzar el tratamiento con ambrisentan. Si la retención de fluidos es clínicamente relevante durante el tratamiento con ambrisentan, con o sin aumento de peso asociado, se debe llevar a cabo una evaluación adicional para determinar la causa, que podría ser o bien ambrisentan o bien una insuficiencia cardíaca subyacente, y valorar la necesidad de iniciar un tratamiento específico o de interrumpir el tratamiento con ambrisentan. La incidencia de edema periférico se incrementó cuando ambrisentan fue dosificado en combinación con tadalafilo (frecuencia del evento adverso del 45%), en comparación con la incidencia de edema periférico cuando ambrisentan y tadalafilo fueron administrados como monoterapia (38% y 28%, respectivamente). La ocurrencia de edema periférico fue mayor del primer mes tras el inicio del tratamiento. Mujeres en edad fértil: El tratamiento con Volibris no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de la prueba de embarazo pre-tratamiento sea negativo y se utilicen medidas anticonceptivas fiables. En caso de duda acerca del método anticonceptivo más aconsejable para cada paciente, se recomienda consultar a un ginecólogo. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con ambrisentan (ver secciones 4.3 y 4.6). Enfermedad veno-oclusiva pulmonar: Se han notificado casos de edema pulmonar con medicamentos vasodilatadores, como AREs, cuando se usa en pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar. Consecuentemente, si los pacientes con HAP desarrollan edema pulmonar agudo cuando son tratados con ambrisentan, se debe considerar la posibilidad de enfermedad veno-oclusiva pulmonar. Uso concomitante con otros medicamentos: Los pacientes

tratados con ambrisentan deben ser estrechamente vigilados al comenzar el tratamiento con rifampicina (ver secciones 4.5 y 5.2). Excipientes: Los comprimidos de Volibris contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Los comprimidos de Volibris contienen el colorante azoico 'rojo Allura AC aluminio Lake' (E129), que puede causar reacciones alérgicas. Los comprimidos de Volibris contienen lecitina derivada de soja. Si un paciente fuera hipersensible a la soja, no debe utilizarse ambrisentan (ver sección 4.3). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción -** En estudios no clínicos *in vitro* e *in vivo*, ambrisentan, a concentraciones clínicamente relevantes, no inhibe ni induce la fase I ni II de las enzimas que metabolizan el fármaco, lo que sugiere que ambrisentan tiene un bajo potencial para alterar los niveles de medicamentos metabolizados por estas rutas. Se ha estudiado la posible capacidad de ambrisentan de inducir la actividad del CYP3A4 en voluntarios sanos, y los resultados obtenidos sugieren que ambrisentan no tiene un efecto inductor sobre la isoenzima CYP3A4. Ciclosporina A: La co-administración de ambrisentan y ciclosporina A en estado estacionario tuvo como resultado un aumento de 2 veces en la exposición a ambrisentan en voluntarios sanos. Esto puede ser debido a la inhibición por la ciclosporina A de los transportadores y las enzimas metabólicas implicadas en la farmacocinética de ambrisentan. Por lo tanto, se debe limitar la dosis de ambrisentan a 5 mg una vez al día cuando se co-administra con ciclosporina A (ver sección 4.2). Dosis múltiples de ambrisentan no tuvieron efecto en la exposición a ciclosporina A, por lo que no está justificado el ajuste de 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, y un inductor de P-gp y uridina difosfato glucuronosiltransferasas [UGTs]) se asoció con un aumento transitorio (aproximadamente 2 veces) en la exposición a ambrisentan tras las dosis iniciales en voluntarios sanos. Sin embargo, en el día 8, la administración en estado estacionario de rifampicina no tuvo efecto clínicamente relevante en la exposición de ambrisentan. Los pacientes tratados con ambrisentan deben ser estrechamente vigilados al comenzar el tratamiento con rifampicina (ver secciones 4.4 y 5.2). Inhibidores de la fosfodiesterasa: La administración conjunta de ambrisentan con un inhibidor de la fosfodiesterasa, como sildenafil o tadalafilo (ambos sustratos del CYP3A4) en voluntarios sanos, no afectó de manera significativa a la farmacocinética del inhibidor de la fosfodiesterasa ni de ambrisentan (ver sección 5.2). Otros medicamentos para el tratamiento de la HAP: La eficacia y seguridad de ambrisentan cuando se administra de forma conjunta con otros medicamentos para el tratamiento de la HAP (p. ej. prostanoides y estimuladores de la guanilato ciclasa soluble) no ha sido específicamente estudiada en ensayos clínicos controlados en pacientes con HAP (ver sección 5.1). No se prevén interacciones farmacológicas específicas con 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 farmacológicas con estos fármacos. 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 ambrisentan 10 mg administrado una vez al día, no afectaron significativamente 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 ambrisentan afecte de manera significativa la exposición a anticonceptivos que contengan estrógenos o progestágenos. **Warfarina:** En un ensayo en voluntarios sanos, ambrisentan no tuvo efectos sobre la farmacocinética en estado estacionario, ni sobre la actividad anti-coagulante de la warfarina (ver sección 5.2). La warfarina tampoco tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de ambrisentan. Además, la administración de ambrisentan no afectó de forma general a la dosis semanal de anticoagulantes tipo warfarina, al tiempo de protrombina (PT), ni al Índice Internacional Normalizado (IIN o INR). **Ketoconazol:** La administración de ketoconazol (un potente inhibidor del CYP3A4) en estado estacionario no produjo un aumento clínicamente relevante en la exposición a ambrisentan (ver sección 5.2). **Efecto de ambrisentan sobre los transportadores xenobióticos:** Se ha observado que ambrisentan, *in vitro*, y a concentraciones clínicamente relevantes, no tiene efecto inhibitorio sobre los transportadores humanos, incluyendo la glicoproteína-P (Pgp), la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP), la proteína 2 relacionada con resistencia a múltiples fármacos (MRP2), la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), los polipéptidos trasportadores de aniones orgánicos (OATP1B1 y OATP1B3) y el polipéptido cotransportador del taurocolato dependiente de sodio (NTCP). Ambrisentan es un sustrato del eflujo mediado por Pgp. Los estudios *in vitro* en hepatocitos de rata, también mostraron que ambrisentan no induce la expresión de las proteínas Pgp, BSEP o MRP2. La administración en estado estacionario de ambrisentan a voluntarios sanos no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de digoxina, un sustrato de la Pgp, administrada en dosis única (ver sección 5.2). **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia - Mujeres en edad fértil:** El tratamiento con ambrisentan no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de la prueba de embarazo pre-tratamiento sea negativo y se utilicen medidas anticonceptivas fiables. Se recomienda hacer pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con ambrisentan. **Embarazo:** Ambrisentan está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Estudios en animales han mostrado que ambrisentan es teratogénico. No hay experiencia en humanos. Las mujeres que reciben ambrisentan deben ser informadas del riesgo de daño fetal y del tratamiento alternativo que deben iniciar si se quedan embarazadas (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.3). **Lactancia materna:** Se desconoce si ambrisentan se excreta en la leche materna humana. No se ha estudiado en animales la excreción de ambrisentan en la leche. Por lo tanto, la lactancia materna está contraindicada en pacientes que toman ambrisentan (ver sección 4.3). **Fertilidad masculina:** El desarrollo de atrofia tubular testicular en animales macho ha sido asociado a la administración crónica de ERAs, incluyendo ambrisentan (ver sección 5.3). Aunque en el estudio ARIES-E no se encontró una evidencia clara de un efecto perjudicial de la exposición a largo plazo a ambrisentan sobre el recuento de espermatozoides, la administración crónica de ambrisentan se asoció con cambios en los marcadores de la espermatogénesis. Se observó una disminución en la concentración plasmática de inhibina-B y un aumento en la concentración plasmática de la hormona foliculo estimulante (FSH). Se desconoce el efecto sobre la fertilidad masculina en humanos, pero no puede excluirse un deterioro de la espermatogénesis. En ensayos clínicos la administración crónica de ambrisentan, no fue asociada con un cambio en los niveles plasmáticos de testosterona. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** - La

influencia de ambrisentan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña a moderada. Al examinar a los pacientes su capacidad para realizar tareas que requieran atención, habilidad motora o cognitiva, se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de ambrisentan (como hipotensión, mareos, astenia, fatiga) (ver sección 4.8). Los pacientes deben ser conscientes de cómo puede afectarles ambrisentan antes de conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas - Resumen del perfil de seguridad:** La seguridad de ambrisentan en monoterapia y/o en combinación se ha evaluado en ensayos clínicos con más de 1.200 pacientes con HAP (ver sección 5.1). A continuación se incluye, por frecuencia y clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas recogidas de los datos de un ensayo clínico controlado con placebo de 12 semanas. También se incluye información de estudios no controlados con placebo a largo plazo (ARIES-E y AMBITION (combinación con tadalafilo)). No se identificaron reacciones adversas previamente desconocidas con el tratamiento a largo plazo o para ambrisentan en combinación con tadalafilo. Con una evaluación más larga en estudios no controlados (observación media de 79 semanas), el perfil de seguridad fue semejante al observado en estudios a corto plazo. También se presentan datos de farmacovigilancia rutinaria. Las reacciones adversas más frecuentemente observadas con ambrisentan fueron edema periférico, retención de líquidos y dolor de cabeza (incluyendo el dolor de cabeza sinusal, migraña). La dosis más alta (10 mg) se asoció con una mayor incidencia de estas reacciones adversas, y el edema periférico tendió a ser más grave en pacientes ≥65 años en ensayos clínicos a corto plazo (ver sección 4.4). **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); y muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Para las reacciones adversas relacionadas con la dosis, la categoría de frecuencia refleja la dosis más alta de ambrisentan. Las categorías de frecuencia no tienen en cuenta otros factores, como la variación en la duración del estudio, las condiciones pre-existentes y las características iniciales del paciente. Las categorías de frecuencia de las reacciones adversas, asignadas conforme a la experiencia obtenida en los ensayos clínicos, pueden no reflejar la frecuencia con que aparecen estas reacciones adversas en la práctica clínica habitual. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

	Ambrisentan (ARIES-C y poscomercialización)	Ambrisentan (AMBITION y ARIES-E)	Combinación con tadalafilo (AMBITION)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			
Anemia (disminución de hemoglobina, disminución de hematocrito)	Frecuentes ¹	Muy frecuentes	Muy frecuentes
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			
Reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, erupción, prurito)	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes

<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
Cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña)	Muy frecuentes ²	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Mareo	Frecuentes ³	Muy frecuentes	Muy frecuentes
<i>Trastornos oculares</i>			
Visión borrosa, alteración visual	Frecuencia no conocida ⁴	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			
Tinnitus	NR	NR	Frecuentes
Sordera súbita	NR	NR	Poco frecuentes
<i>Trastornos cardiacos</i>			
Fallo cardíaco	Frecuentes ⁵	Frecuentes	Frecuentes
Palpitación	Frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
<i>Trastornos vasculares</i>			
Hipotensión	Frecuentes ³	Frecuentes	Frecuentes
Rubefacción	Frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes
Síncope	Poco frecuentes ³	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
Epistaxis	Frecuentes ³	Frecuentes	Frecuentes
Disnea	Frecuentes ^{3,6}	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Congestión del tracto respiratorio superior (p. ej. nasal, senos), sinusitis, nasofaringitis, rinitis	Frecuentes ⁷		
Nasofaringitis		Muy frecuentes	Muy frecuentes
Sinusitis, rinitis		Frecuentes	Frecuentes
Congestión nasal		Muy frecuentes	Muy frecuentes
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
Náuseas, vómitos, diarrea	Frecuentes ³		
Náuseas		Muy frecuentes	Muy frecuentes
Vómitos		Frecuentes	Muy frecuentes
Diarrea		Muy frecuentes	Muy frecuentes
Dolor abdominal	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Estreñimiento	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
<i>Trastornos hepato biliares</i>			
Daño hepático (ver sección 4.4)	Poco frecuentes ^{3,8}	NR	NR
Hepatitis autoinmune (ver sección 4.4)	Poco frecuentes ^{3,8}	NR	NR

Incremento de las transaminasas hepáticas	Frecuentes ³	NR	NR
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
Erupción cutánea	NR	Frecuentes ⁹	Muy frecuentes ⁹
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>			
Edema periférico, retención de fluidos	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Dolor/malestar torácico	Frecuentes	Frecuentes	Muy frecuentes
Astenia	Frecuentes ³	Frecuentes	Frecuentes
Fatiga	Frecuentes ³	Muy frecuentes	Muy frecuentes

NR - No reportado.

¹Consulte la sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas". ²La frecuencia de aparición de cefalea fue mayor con 10 mg de ambrisentan. ³Datos derivados de la farmacovigilancia rutinaria y frecuencias basadas en la experiencia de ensayos clínicos controlados con placebo. ⁴Datos derivados de la farmacovigilancia rutinaria. ⁵La mayoría de los casos de fallo cardíaco notificados estaban asociados con la retención de fluidos. Datos derivados de la farmacovigilancia rutinaria, frecuencias basadas en modelos estadísticos de datos de ensayos clínicos controlados con placebo. ⁶Se han notificado casos de empeoramiento de la disnea de etiología poco clara poco después de iniciar el tratamiento con ambrisentan. ⁷La incidencia de congestión nasal durante el tratamiento con ambrisentan estuvo relacionada con la dosis. ⁸Se han notificado casos de hepatitis autoinmune, incluyendo casos de exacerbación de hepatitis autoinmune, y daño hepático, durante el tratamiento con ambrisentan. ⁹Erupción cutánea: incluye erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción papular y erupción prurítica. **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas: Descenso de hemoglobina:** En el período posterior a la comercialización, se han notificado casos de anemia que requieren transfusiones de glóbulos sanguíneos (ver sección 4.4). La frecuencia del descenso en hemoglobina (anemia) fue mayor con 10 mg de ambrisentan. A lo largo de ensayos clínicos en Fase 3 de 12 semanas de duración controlados con placebo, las concentraciones medias de hemoglobina disminuyeron en los grupos de pacientes tratados con ambrisentan y se detectaron en la 4ª semana (descenso de 0,83 g/dL); los cambios medios de la situación inicial parecieron estabilizarse a lo largo de las 8 semanas siguientes. Un total de 17 pacientes (6,5%) en los grupos de tratamiento con ambrisentan tuvieron disminuciones en la hemoglobina ≥15% de la situación inicial y cayeron por debajo del límite de normalidad. **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: www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis** - No hay experiencia en pacientes HAP tratados con ambrisentan a dosis diarias superiores a 10 mg. En voluntarios sanos, dosis únicas de 50 y 100 mg (de 5 a 10 veces la dosis máxima recomendada) se asociaron con cefaleas, rubefacción, mareo, náuseas y congestión nasal. Debido al mecanismo de acción, una sobredosis de ambrisentan podría potencialmente dar origen a un cuadro de hipotensión (ver sección

5.3). En el caso de hipotensión pronunciada, se puede necesitar soporte cardiovascular activo. No se encuentra disponible ningún antídoto específico. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 5.1 Propiedades farmacodinámicas** - Grupo farmacoterapéutico: Antihipertensivos, otros anti-hipertensivos, código ATC: C02KX02. **Mecanismo de acción:** Ambrisentan es un principio activo que se administra por vía oral, perteneciente a la clase del ácido propanoico, que actúa como antagonista selectivo del receptor de endotelina (ARE) de tipo A (ET_A). La endotelina desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la HAP. • Ambrisentan es un potente antagonista ET_A (K_i 0, 016 nM) y altamente selectivo (aproximadamente 4.000 veces más selectivo para ET_A que para ET_B). • Ambrisentan bloquea el subtipo ET_A del receptor que se localiza mayoritariamente en las células musculares lisas vasculares y mioцитos cardiacos. De este modo se previene la activación de sistemas de segundos mensajeros mediada por la endotelina y que origina vasoconstricción y la proliferación de las células musculares lisas. • Se espera que la selectividad de ambrisentan por el receptor ET_A en lugar de por el receptor ET_B conserve la producción mediada por el receptor ET_B de los vasodilatadores óxido nítrico y prostaciclina. **Eficacia clínica y seguridad:** Se realizaron dos ensayos clínicos pivotaes de Fase 3 multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (ARIES-1 y ARIES-2). ARIES-1 incluyó 201 pacientes y comparó ambrisentan 5 mg y 10 mg con placebo. ARIES-2 incluyó 192 pacientes y comparó ambrisentan 2,5 mg y 5 mg con placebo. En ambos ensayos, ambrisentan fue añadido a la medicación de soporte/previa del paciente, que podía incluir una combinación de digoxina, anticoagulantes, diuréticos, oxígeno y vasodilatadores (bloqueantes de los canales de calcio, IECAs). Los pacientes reclutados padecían HAPI o HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo. La mayoría de los pacientes tenían síntomas propios de la clase funcional II de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (38,4% o de la clase III (55,0%). Los pacientes con enfermedad hepática pre-existente (cirrosis o elevación clínicamente significativa de aminotransferasas) y los pacientes que estaban recibiendo otros tratamientos específicos para la HAP (p. ej. prostanoides) fueron excluidos. En estos ensayos no se evaluaron parámetros hemodinámicos. El criterio de valoración principal de eficacia definido para los estudios en Fase 3 fue la mejoría en la capacidad del ejercicio valorada por el cambio, a las 12 semanas, frente a la situación basal, en la distancia recorrida en el test de la marcha de los 6 minutos (TM6M). En ambos ensayos, el tratamiento con ambrisentan tuvo como resultado una mejoría significativa en el TM6M, para cada una de las dosis de ambrisentan. La mejoría, corregida por placebo, en la media del TM6M en la semana 12 en el grupo de pacientes de 10 mg en ARIES-1 fue 51,4 m (IC 95%: 26,6 a 76,2; p < 0,001). Se realizó un análisis combinado pre-especificado de los ensayos de Fase 3 (ARIES-C). La mejoría media, corregida por placebo, en el TM6M fue de 44,6 m (IC 95%: 24,3 a 64,9; p < 0,001) para la dosis de 5 mg, y de 52,5 m (IC 95%: 28,8 a 76,2; p < 0,001) para la dosis de 10 mg. En el ensayo ARIES-2, la administración de ambrisentan (grupo de dosis combinada) retrasó significativamente el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico de la HAP en comparación con placebo (p < 0,001); el valor de hazard ratio (índice de riesgo) mostró una reducción del 80% (IC 95%: 47% a 92%). La medida incluyó: muerte, trasplante pulmonar, hospitalización por HAP, septostomía atrial, adición de otros agentes terapéuticos por HAP, abandono de la HAP y criterios de abandono temprano. Se observó un incremento estadísticamente significativo (3,41 ± 6,96) para el

grupo de dosis combinadas en la escala de función física de la encuesta de SF-36 Health Survey comparado con placebo (-0,20 ± 8,14; p=0,005). El tratamiento con ambrisentan produjo una mejoría estadísticamente significativa en la Escala de Disnea de Borg (BDI) en la semana 12 (BDI corregido por placebo de -1,1 (IC 95%: -1,8 a -0,4; p=0,019; grupo de dosis combinadas)). **Datos a largo plazo:** Los pacientes reclutados en los ensayos ARIES 1 y 2 fueron elegibles para entrar en una fase abierta de extensión a largo plazo, el ensayo ARIES-E (n=383). La exposición media combinada fue aproximadamente 145 ± 80 semanas, y la exposición máxima fue aproximadamente 295 semanas. Las principales variables primarias de este ensayo fueron la incidencia y gravedad de los acontecimientos adversos asociados con la exposición prolongada a ambrisentan, incluyendo pruebas de función hepática (PFH) en suero. Los hallazgos de seguridad observados en este ensayo con exposición a largo plazo a ambrisentan fueron generalmente consistentes con los observados en los ensayos controlados con placebo de 12 semanas. La probabilidad de supervivencia observada para los sujetos que recibieron ambrisentan (grupo de dosis combinada de ambrisentan) a 1,2 y 3 años fue 93%, 85% y 79% respectivamente. En un ensayo abierto (AMB222) se administró ambrisentan a 36 pacientes para evaluar la incidencia de niveles séricos elevados de aminotransferasas en pacientes que habían interrumpido previamente otro tratamiento con un ARE debido a anomalías en las aminotransferasas. Durante la duración media del tratamiento con ambrisentan, que fue de 53 semanas, ninguno de los pacientes reclutados presentó niveles séricos de ALT >3xLSN que requirieran una interrupción permanente del tratamiento. El cincuenta por ciento de pacientes había aumentado de 5 mg a 10 mg de ambrisentan durante este tiempo. La incidencia acumulada de anomalías en las aminotransferasas séricas >3xLSN en todos los estudios Fase 2 y 3 (incluyendo sus correspondientes fases abiertas de extensión) fue de 17 en 483 sujetos para una duración media de exposición de 79,5 semanas. Esto equivale a una tasa de acontecimientos de 2,3 acontecimientos por 100 pacientes año de exposición a ambrisentan. En el ensayo abierto a largo plazo ARIES-E, el riesgo a los 2 años de desarrollar un aumento de los niveles séricos de aminotransferasas >3xLSN en pacientes tratados con ambrisentan fue 3,9%. **Otra información clínica:** En un estudio en Fase 2 (AMB220), se observó una mejoría en los parámetros hemodinámicos en pacientes con HAP, después de 12 semanas (n=29). El tratamiento con ambrisentan tuvo como resultado un incremento en el índice cardiaco medio, una disminución en la presión arterial pulmonar media, y una disminución en la resistencia vascular pulmonar media. Durante el tratamiento con ambrisentan se han notificado disminuciones en las presiones arteriales sistólica y diastólica. En ensayos clínicos controlados con placebo de 12 semanas de duración, la reducción media de las presiones arteriales sistólicas y diastólicas desde los valores basales hasta el final del tratamiento fueron 3 mm Hg y 4,2 mm Hg respectivamente. Las disminuciones medias de las presiones arteriales sistólica y diastólica continuaron hasta los 4 años de tratamiento con ambrisentan en el ensayo ARIES E abierto a largo plazo. Durante un estudio de interacción fármaco-fármaco en voluntarios sanos, no se observaron efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de ambrisentan ni de sildenafil, y la combinación fue bien tolerada. El número de pacientes que recibieron ambrisentan y sildenafil de forma concomitante durante los ensayos ARIES-E y AMB222 fue 22 pacientes (5.7%) y 17 pacientes (47%), respectivamente. En estos pacientes no se identificaron aspectos de seguridad adicionales. **Eficacia clínica en combinación con tadalafilo:** Se realizó un estudio (AMB112565/AMBITION) de fase 3 multicéntrico, doble ciego, con comparador activo, dirigido por eventos, para evaluar la eficacia de la combinación inicial de

ambrisentan y tadalafilo vs la monoterapia sólo de ambrisentan o tadalafilo, en 500 pacientes con HAP sin tratamiento previo, aleatorizados 2:1:1 respectivamente. Ningún paciente recibió sólo placebo. El análisis primario comparó el grupo con combinación vs al grupo con la monoterapia agrupada. También se realizaron comparaciones complementarias del grupo con tratamiento combinado vs los grupos de monoterapia individuales. Se excluyeron los pacientes con anemia importante, retención de fluidos o enfermedades raras de la retina, según los criterios de los investigadores. También se excluyeron los pacientes con valores basales de ALT y AST por encima de dos veces el límite superior de la normalidad (>2xLSN). Al inicio del estudio, el 96% de los pacientes no habían sido tratados previamente con ningún tratamiento específico para la HAP, y la mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la inclusión en el estudio fue de 22 días. Los pacientes comenzaron con 5 mg de ambrisentan y 20 mg de tadalafilo y se fue aumentando la dosis hasta los 40 mg de tadalafilo en la semana 4 y hasta los 10 mg de ambrisentan en la semana 8, a menos que hubiera problemas de tolerabilidad. La mediana de duración del tratamiento doble ciego para el tratamiento combinado fue superior a 1,5 años. La variable primaria fue el tiempo hasta la primera aparición de un evento de fracaso clínico, definido como: - muerte, o, - hospitalización por empeoramiento de la HAP, - progresión de la enfermedad, - respuesta clínica insatisfactoria a largo plazo. La edad media de todos los pacientes fue de 54 años (SD 15; rango de edad 18-75 años). La clase funcional (OMS) de los pacientes al inicio fue CF II (31%) y CF III (69%). La HAP hereditaria o idiopática fue la etiología más común en la población de estudio (56%), seguida por HAP debido a trastornos del tejido conectivo (37%), la HAP asociada a fármacos y toxinas (3%), la cardiopatía congénita simple corregida (2%) y el VIH (2%). Los pacientes con CF II y III de la OMS recorrieron una distancia basal media en el test de la marcha de los 6 minutos (TM6M) de 353 metros. **Variables resultantes:** El tratamiento con terapia combinada resultó en una reducción del riesgo del 50% (hazard ratio [HR] 0,502; IC 95%: 0,384 a 0,724; p=0,0002) de la variable compuesta de evaluación del fracaso clínico hasta la visita de evaluación final, en comparación con el grupo de las monoterapias agrupadas (Figura 1 y Tabla 1). El efecto del tratamiento combinado fue impulsado por una reducción del 63% en las hospitalizaciones, se estableció temprano y fue mantenido. La eficacia de la terapia de combinación en la variable primaria fue coherente en la comparación con las monoterapias individuales y en los subgrupos de edad, etnia, región geográfica, etiología (HAPI/HAPH e HAP- ETC). El efecto fue significativo tanto para pacientes en CF II como en CF III.

Figura 1



Tabla 1

	Ambrisentan + Tadalafilo (N=253)	Monoterapia Agrupada (N=247)	Monoterapia con ambrisentan (N=126)	Monoterapia con tadalafilo (N=121)
Tiempo hasta el primer evento de fracaso clínico (Adjudicado)				
Fracaso clínico, n. (%)	46 (18%)	77 (31%)	43 (34%)	34 (28%)
Hazard ratio (IC 95%)		0,502 (0,348; 0,724)	0,477 (0,314; 0,723)	0,528 (0,338; 0,827)
Valor-P, test de Log-rank		0,0002	0,0004	0,0045
Componente como primer evento de fracaso clínico (Adjudicado)				
Muerte (todas las causas)	9 (4%)	8 (3%)	2 (2%)	6 (5%)
Hospitalización 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 insatisfactoria a largo plazo	17 (7%)	23 (9%)	11 (9%)	12 (10%)
Tiempo hasta primera hospitalización por empeoramiento de la HAP (Adjudicado)				
Primera hospitalización, n. (%)	19 (8%)	44 (18%)	27 (21%)	17 (14%)
Hazard ratio (IC 95%)		0,372	0,323	0,442
Valor-P, test de Log-rank		0,0002	<0,0001	0,0124

Variables secundarias: Se analizaron las variables secundarias:

Tabla 2

Variables secundarias (cambio desde el inicio a la semana 24)	Ambrisentan + Tadalafilo	Monoterapia agrupada	Diferencia e intervalo de confianza	Valor p
NT-proBNP (% reducción)	-67,2	-50,4	% diferencia -33,8; IC 95%: -44,8; -20,7	p<0,0001
% de sujetos que consiguieron una respuesta clínica satisfactoria en la semana 24	39	29	Oportunidad relativa 1,56; IC 95%: 1,05; 2,32	p=0,026
TM6M (metros, mediana de cambio)	49,0	23,8	22,75m; IC 95%: 12,00; 33,50	p<0,0001

Fibrosis pulmonar idiopática: Un estudio que se estaba realizando en 492 pacientes (ambrisentan N=329, placebo N=163) con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), de los cuales un 11% tenían hipertensión pulmonar secundaria (Grupo 3 de la OMS), tuvo que concluir anticipadamente cuando se determinó que la variable de eficacia primaria no podía ser cumplida (estudio ARTEMIS-IPF). En el grupo de ambrisentan se observaron noventa acontecimientos (27%) de progresión de FPI (incluyendo las hospitalizaciones respiratorias) o muerte, comparado con 28 acontecimientos (17%) en el grupo placebo. Por lo tanto, ambrisentan está contraindicado en pacientes con FPI con o sin hipertensión pulmonar secundaria (ver sección 4.3).

5.2 Propiedades farmacocinéticas - Absorción: Ambrisentan se

absorbe rápidamente en humanos. Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de ambrisentan se alcanzan normalmente alrededor de 1,5 horas después de la dosis, tanto en condiciones de ayuno como con alimentos. La C_{max} y el área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática (AUC) aumentan proporcionalmente con la dosis en el intervalo de dosis terapéutico. El estado estacionario normalmente se consigue a los 4 días de administración repetida. En un estudio sobre el efecto de la comida, en el que se administró ambrisentan a voluntarios sanos en condiciones de ayuno y tras una comida con alto contenido en grasas, se observó una disminución del 12% en la C_{max} mientras que el AUC permaneció inalterado. Esta disminución en el pico de concentración no es clínicamente significativa, y por tanto ambrisentan puede ser tomado con o sin alimentos. **Distribución:** Ambrisentan presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* de ambrisentan fue, de media, 98,8% e independiente de la concentración en el rango de 0,2- 20 microgramos/ml. Ambrisentan se fija principalmente a la albúmina (96,5%) y en menor grado a la alfa₂-glicoproteína ácida. La distribución de ambrisentan en los glóbulos rojos es baja, con una proporción media sangre:plasma de 0,57 y 0,61 en hombres y mujeres, respectivamente. **Biotransformación:** Ambrisentan es un ARE de tipo no sulfonamida (perteneciente a la clase del ácido propanoico). Ambrisentan es glucuronizado por varias isoenzimas UGT (UGT1A9S, UGT2B7S y UGT1A3S) para formar un glucurónido de ambrisentan (13%). Ambrisentan también sufre metabolismo oxidativo principalmente por el CYP3A4 y en menor grado por el CYP3A5 y el CYP2C19 para formar 4-hidroximetil ambrisentan (21%), que es posteriormente glucuronizado para dar el 4-hidroximetil ambrisentan glucurónido (5%). La afinidad del 4-hidroximetil ambrisentan por el receptor de endotelina humano es 65 veces menor que la de ambrisentan. Por lo tanto, para las concentraciones plasmáticas observadas (aproximadamente el 4% se corresponde con ambrisentan inalterado), no se espera que el 4-hidroximetil ambrisentan contribuya a la actividad farmacológica de ambrisentan. Los datos *in vitro* indican que ambrisentan a concentraciones de 300 µM produjo una inhibición de menos del 50% sobre UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (hasta el 30%), o sobre las enzimas del citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 (hasta el 25%). Ambrisentan, *in vitro*, y a concentraciones clínicamente relevantes, no tiene efecto inhibitorio sobre los transportadores humanos, incluyendo Pgp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3 y NTCP. Además, ambrisentan, en hepatocitos de ratas, no indujo la expresión de las proteínas MPR2, Pgp o BSEP. Teniendo en cuenta los datos *in vitro*, no es de esperar que ambrisentan a concentraciones clínicamente relevantes (C_{max} en plasma de hasta 3,2 µM), tenga efecto sobre UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, o sobre las enzimas del citocromo P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, o sobre transportadores de la vía BSEP, BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3, o NTCP. Los efectos de ambrisentan en estado estacionario (10 mg una vez al día) sobre las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de una dosis única de warfarina (25 mg), medidos como TP e INR, se investigaron en 20 voluntarios sanos. Ambrisentan no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de warfarina. De igual modo, la administración conjunta con warfarina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de ambrisentan (ver sección 4.5). Los efectos de administrar sildenafil durante 7 días (20 mg tres veces al día) sobre las propiedades farmacocinéticas de una dosis única de ambrisentan, y los efectos de administrar ambrisentan durante 7 días (10 mg una vez al día) en las propiedades farmacocinéticas de una dosis única de sildenafil, fueron investigados en 19 voluntarios sanos. Con la excepción de un aumento del 13% en la C_{max} de sildenafil, tras la

administración conjunta de ambrisentan, no hubo ningún otro cambio en los parámetros farmacocinéticos de sildenafil, N-desmetil sildenafil y ambrisentan. Este leve incremento en la C_{max} de sildenafil no se considera clínicamente relevante (ver sección 4.5). Los efectos de los niveles de ambrisentan en estado estacionario (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de tadalafilo, así como los efectos de los niveles de tadalafilo en estado estacionario (40 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de ambrisentan fueron estudiados en 23 voluntarios sanos. Ambrisentan no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de tadalafilo. Asimismo, la coadministración con tadalafilo no afectó a la farmacocinética de ambrisentan (ver sección 4.5). Los efectos de la administración repetida de ketoconazol (400 mg una vez al día) en las propiedades farmacocinéticas de una dosis única de 10 mg de ambrisentan fueron investigados en 16 voluntarios sanos. Las exposiciones de ambrisentan medidas como AUC_(0-inf) y C_{max} se incrementaron en un 35% y un 20%, respectivamente. Es improbable que este cambio en la exposición tenga alguna relevancia clínica y por lo tanto ambrisentan puede ser administrado junto con ketoconazol. Los efectos de la administración repetida de ciclosporina A (100 - 150 mg dos veces al día) sobre la farmacocinética de ambrisentan en estado estacionario (5 mg una vez al día), y los efectos de la administración repetida de ambrisentan (5 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de ciclosporina A en estado estacionario (100 - 150 mg dos veces al día), fueron estudiados en voluntarios sanos. La C_{max} y el AUC_(0-t) de ambrisentan se incrementaron en un 48% y 121%, respectivamente en presencia de dosis múltiples de ciclosporina A. Basado en estos cambios, la dosis de ambrisentan debe ser limitada a 5 mg una vez al día cuando se co-administra con ciclosporina A (ver sección 4.2). Sin embargo, dosis múltiples de ambrisentan no tuvieron efecto clínicamente significativo en la exposición a ciclosporina A, por lo que no está justificado el ajuste de dosis de ciclosporina A. Los efectos de administrar dosis únicas y repetidas de rifampicina (600 mg una vez al día) sobre las propiedades farmacocinéticas de ambrisentan en estado estacionario (10 mg una vez al día) fueron estudiados en voluntarios sanos. Tras las dosis iniciales de rifampicina, se observó un aumento transitorio de ambrisentan AUC_(0-t) (121% y 116% después de la primera y segunda dosis de rifampicina, respectivamente), presumiblemente debido a una inhibición de la OATP mediada por rifampicina. Sin embargo, en el día 8 no hubo un efecto clínicamente relevante en la exposición a ambrisentan, tras la administración de dosis múltiples de rifampicina. Los pacientes tratados con ambrisentan deben ser estrechamente vigilados al comenzar el tratamiento con rifampicina (ver secciones 4.4 y 4.5). Los efectos de la administración repetida de ambrisentan (10 mg) sobre las propiedades farmacocinéticas de una dosis única de digoxina fueron estudiados en 15 voluntarios sanos. La administración de dosis múltiples de ambrisentan produjo leves aumentos en el AUC_{0-12h} en las concentraciones mínimas, y un aumento del 29% en la C_{max} de digoxina. El aumento en la exposición a digoxina observada tras la administración de ambrisentan en dosis múltiples no se consideró clínicamente relevante, y por lo tanto no es necesario realizar un ajuste de dosis de digoxina (ver sección 4.5). Los efectos de la administración de ambrisentan durante 12 días (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) fueron estudiados en un grupo de mujeres voluntarias sanas. La C_{max} y el AUC_(0-∞) disminuyeron ligeramente para el etinilestradiol (8% y 4% respectivamente) y aumentaron ligeramente para la noretindrona (13% y 14% respectivamente). Estos cambios en la exposición a etinilestradiol o noretindrona fueron pequeños y es poco probable que sean clínicamente relevantes (ver sección 4.5). **Eliminación:**

Ambrisentan y sus metabolitos son eliminados principalmente por vía biliar tras sufrir metabolismo hepático y/o extra-hepático. Tras la administración oral, aproximadamente un 22% de la dosis administrada es eliminada en la orina, siendo un 3,3% ambrisentan inalterado. La semivida de eliminación plasmática en humanos esta entre 13,6 y 16,5 horas. **Poblaciones especiales:** De acuerdo con los resultados de un análisis farmacocinético poblacional realizado en voluntarios sanos y en pacientes con HAP, las propiedades farmacocinéticas de ambrisentan no se ven influenciadas significativamente ni en función del género ni de la edad (ver sección 4.2). **Insuficiencia renal:** Ambrisentan no experimenta un metabolismo renal o aclaramiento renal (excreción) significativo. En un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento de creatinina resultó ser una covariable estadísticamente significativa que afecta al aclaramiento oral de ambrisentan. Sin embargo, la magnitud de la disminución en el aclaramiento oral es moderada (20-40%) en pacientes con insuficiencia renal moderada y por lo tanto es improbable que sea clínicamente relevante. En cualquier caso, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4. 2). **Insuficiencia hepática:** Las principales rutas de metabolización de ambrisentan son la glucuronidación y la oxidación con la subsiguiente eliminación en la bilis, por lo tanto se podría esperar que la insuficiencia hepática aumente la exposición (C_{max} y AUC) a ambrisentan. En un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento oral disminuyó como consecuencia de los crecientes niveles de bilirrubina. Sin embargo, la magnitud del efecto de la bilirrubina es moderada (comparado con un paciente típico, con una bilirrubina de 0, 6 mg/dl, un paciente con una bilirrubina elevada de 4,5 mg/dl tendría aproximadamente un 30% menos de aclaramiento oral de ambrisentan). No se han estudiado las propiedades farmacocinéticas de ambrisentan en pacientes con insuficiencia hepática (con o sin cirrosis). Por lo tanto, el tratamiento con ambrisentan no debe ser iniciado en pacientes con insuficiencia hepática grave o que presenten una elevación de las aminotransferasas clínicamente relevante (>3xLSN) (ver secciones 4.3 y 4.4). **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad** - Debido al efecto farmacológico principal de clase de medicamentos, una dosis única elevada de ambrisentan (es decir una sobredosis) podría provocar un descenso en la presión arterial y por tanto tener el potencial para causar un cuadro de hipotensión y síntomas relacionados con la vasodilatación. No se ha observado que ambrisentan inhiba el transportador de ácidos biliares, ni que provoque hepatotoxicidad sintomática. Después de la administración crónica en roedores se ha apreciado inflamación y cambios en el epitelio de la cavidad nasal a exposiciones por debajo de los niveles terapéuticos en humanos. En perros, se observaron respuestas inflamatorias leves tras la administración prolongada de altas dosis de ambrisentan a exposiciones 20 veces superiores a las observadas en pacientes. Se ha observado hiperplasia del hueso nasal de los cornetes etmoidales de la cavidad nasal en ratas tratadas con ambrisentan, a niveles de exposición 3 veces superiores al AUC terapéutico. No se ha observado hiperplasia del hueso nasal con ambrisentan en ratones ni perros. En ratas, la hiperplasia del cornete nasal es una respuesta conocida a la inflamación nasal, según la experiencia obtenida con otros compuestos. Ambrisentan fue clastogénico cuando fue probado a altas concentraciones en células de mamíferos *in vitro*. No se han observado efectos mutagénicos ni genotóxicos para ambrisentan en bacterias ni en dos estudios *in vivo* realizados en roedores. No hubo evidencia de potencial carcinogénico en estudios orales a 2 años en ratas y ratones. Hubo un pequeño aumento en fibroadenomas mamarios, un tumor benigno, en ratas macho, únicamente a la dosis más alta. La exposición sistémica a ambrisentan en ratas macho a esta dosis (basado en el AUC en estado estacionario) fue 6 veces mayor que la alcanzada con la dosis clínica de

10 mg/día. La atrofia tubular testicular, que fue asociada ocasionalmente con aspermia, fue observada en los estudios de toxicidad con dosis orales repetidas y en estudios de fertilidad en ratas macho y en ratones sin margen de seguridad. Los cambios testiculares no fueron completamente reversibles durante los períodos de descanso evaluados. Sin embargo, no se observó ningún cambio testicular en estudios con perros de hasta 39 semanas de duración a una exposición 35 veces el AUC visto en humanos. En ratas macho, ambrisentan no tuvo efecto sobre la motilidad de los espermatozoides en todas las dosis ensayadas (hasta 300 mg/kg/día). Se observó una leve disminución (<10%) en el porcentaje de espermatozoides morfológicamente normales a 300 mg/kg/día, pero no a 100 mg/kg/día (>9 veces la exposición clínica en 10 mg/día). Se desconoce el efecto de ambrisentan sobre la fertilidad humana masculina. Ambrisentan ha mostrado ser teratogénico en ratas y conejos. Se han observado anomalías en la mandíbula inferior, lengua y/o paladar para todas las dosis ensayadas. Además, el estudio en ratas mostró un aumento en la incidencia de defectos en el septo interventricular, defectos en el tronco vascular, anomalías en el tiroides y timo, osificación del basesfenoides, y la aparición de la arteria umbilical localizada en la parte izquierda de la vejiga urinaria en lugar de en el lado derecho. Se sospecha que la teratogenicidad es un efecto de clase de los AREs. La administración de ambrisentan en ratas hembra desde la última fase del embarazo hasta la lactancia causó acontecimientos adversos sobre la conducta de la madre, supervivencia reducida de las crías y deterioro de la capacidad reproductora de la descendencia (con observación de pequeños testículos en la necropsia), a una exposición de 3 veces el AUC para la dosis máxima recomendada en humanos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes** - Ver sección 2. **6.2 Incompatibilidades** - No procede. **6.3 Periodo de validez** - 2 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación** - Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** - Blisters PVC/PVDC/aluminio. Tamaños de envases con blísters unidosos de 10x1 ó 30x1 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación** - Ninguna especial para su eliminación. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Glaxo Group Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Reino Unido. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 21 de abril de 2008. Fecha de la última renovación: 24 de abril de 2013. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 20 de noviembre de 2015. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Medicamento sujeto a prescripción médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Uso Hospitalario. **PRESENTACIONES Y PRECIOS:**

	Código Nacional	PVL	PVP	PVP (IVA)
Envase 5 mg x 30 comprimidos (EU/1/08/451/002)	660917.0	2.067,00€	2.122,91€	2.207,83€
	Código Nacional	PVL	PVP	PVP (IVA)
Envase 10 mg x 30 comprimidos (EU/1/08/451/004)	662423.4	2.067,00€	2.122,91€	2.207,83€

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

FT200815Mark:

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: ADCIRCA 20 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de tadalafilo. Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película contiene 233 mg de lactosa (como monohidrato). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimidos recubiertos con película naranjas con forma de almendra y que llevan grabado "4467" en una cara. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas -** ADCIRCA está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) clase funcional II y III (clasificación de la OMS) en adultos, para mejorar la capacidad de ejercicio (ver sección 5.1). Se ha demostrado eficacia en HAP idiopática y en HAP asociada con enfermedades del colágeno. **4.2 Posología y forma de administración -** El tratamiento debe ser únicamente iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de la HAP. **Posología:** La dosis recomendada es de 40 mg (2 x 20 mg) tomados una vez al día con o sin alimentos. **Pacientes de edad avanzada:** No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. **Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada se recomienda una dosis de inicio de 20 mg una vez al día. La dosis se puede incrementar hasta 40 mg una vez al día, en base a la eficacia y tolerabilidad individual. En pacientes con insuficiencia renal grave, el uso de tadalafilo no está recomendado (ver secciones 4.4 y 5.2). **Insuficiencia hepática:** Debido a la limitada experiencia clínica en pacientes con cirrosis hepática leve a moderada (clasificación Child-Pugh clases A y B), tras dosis únicas de 10 mg, se puede considerar el comienzo de una dosis de 20 mg. En caso de prescribirse tadalafilo, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. No se ha estudiado en pacientes con cirrosis hepática grave (clasificación Child-Pugh clase C), y por tanto no se recomienda la administración de tadalafilo (ver secciones 4.4 y 5.2). **Población pediátrica:** La seguridad y eficacia de ADCIRCA en individuos menores de 18 años no se ha establecido todavía. No existen datos disponibles. **Forma de administración:** ADCIRCA es para administración por vía oral. **4.3 Contraindicaciones -** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Infarto agudo de miocardio en los 90 días previos. Hipotensión grave (<90/50 mm Hg). - Durante los estudios clínicos, se observó que tadalafilo incrementaba el efecto hipotensor de los nitratos, lo que se piensa que es debido a la combinación de los efectos de tadalafilo y los nitratos sobre la vía óxido nítrico/guanosín monofosfato cíclico (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 PDE5, incluyendo tadalafilo, con estimuladores de la guanilato ciclasa, como 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), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5 (ver sección 4.4). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo - Cardiovascular:** En los estudios clínicos de HAP no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedad cardiovascular: - Pacientes con valvulopatía 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 venosa oclusiva (EPVO). Dado que no se dispone de datos clínicos sobre la administración de tadalafilo a

pacientes con enfermedad venosa oclusiva, no se recomienda la administración de tadalafilo a dichos pacientes. Si se produjeran síntomas de edema pulmonar cuando se administra tadalafilo, debe considerarse la posibilidad de una enfermedad pulmonar venosa oclusiva 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 ventricular izquierdo, depleción de volumen, hipotensión autonómica, o pacientes con hipotensión en reposo pueden verse afectados negativamente por tales efectos vasodilatadores. En pacientes que están tomando alfa-bloqueantes la administración concomitante de ADCIRCA puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes (ver sección 4.5). No se recomienda, por tanto, la combinación de tadalafilo y doxazosina. **Visión:** Se han notificado alteraciones visuales y casos de NAION en relación con la utilización de tadalafilo y otros inhibidores de la PDE5. Se debe informar al paciente de que en caso de presentar una alteración visual súbita consulte con un médico inmediatamente (ver sección 4.3). Los pacientes con conocidos trastornos hereditarios degenerativos de la retina, incluyendo retinitis pigmentosa, no fueron incluidos en los estudios clínicos y no se recomienda el uso en estos pacientes. **Insuficiencia renal y hepática:** Debido a la mayor exposición a tadalafilo (AUC), a la limitada experiencia clínica y a la incapacidad de influir en la eliminación mediante diálisis, tadalafilo no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave. Dado que no se ha estudiado en pacientes con cirrosis hepática grave (clasificación Child-Pugh clase C), no se recomienda la administración de tadalafilo. **Priapismo y deformación anatómica del pene:** Se han notificado casos de priapismo en varones tratados con inhibidores de la PDE5. Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia. Tadalafilo se debe utilizar 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 falciformes, mieloma múltiple o leucemia). **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, tales como rifampicina (ver sección 4.5). No se recomienda el uso de tadalafilo en pacientes que estén tomando de manera concomitante inhibidores potentes del CYP3A4, como ketoconazol o ritonavir (ver sección 4.5). **Tratamientos para la disfunción eréctil:** No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de tadalafilo con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar ADCIRCA con estos medicamentos. **Prostaciclina y sus análogos:** No se ha estudiado en estudios clínicos controlados la eficacia y seguridad de tadalafilo cuando se administra conjuntamente con prostaciclina o sus análogos. Por consiguiente se recomienda precaución en caso de administración conjunta. **Bosentan:** No se ha demostrado de forma concluyente la eficacia de tadalafilo en pacientes que ya se encuentren en tratamiento con bosentan (ver secciones 4.5 y 5.1). **Lactosa:** ADCIRCA contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción - Efectos de otras sustancias sobre tadalafilo:** **Inhibidores del citocromo P450: Antifúngicos azolados (por ejemplo ketoconazol):** Ketoconazol (200 mg al día) duplicó la exposición (AUC) a una dosis única de tadalafilo (10 mg) y aumentó la C_{max} en un 15%, en relación con los valores de AUC y C_{max} para tadalafilo solo. Ketoconazol (400 mg al día) cuadruplicó la exposición (AUC) a una dosis única de tadalafilo (20 mg) y aumentó la C_{max} en un 22%. **Inhibidores de la proteasa (por ejemplo ritonavir):** Ritonavir (200 mg dos veces al día), que es un

inhibidor del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, duplicó la exposición (AUC) a una dosis única de tadalafilo (20 mg) sin que hubiera modificación de la C_{max}. Ritonavir (500 mg o 600 mg dos veces al día) incrementó la exposición (AUC) a una dosis única de tadalafilo (20 mg) en un 32% y disminuyó la C_{max} en un 30%. **Inductores del citocromo P450: Antagonistas de los receptores de la endotelina-1 (por ejemplo bosentan):** Bosentan (125 mg dos veces al día), un sustrato del CYP2C9 y CYP3A4, y un inductor moderado del CYP3A4, CYP2C9 y posiblemente del CYP2C19, redujo la exposición sistémica a tadalafilo (40 mg una vez al día) en un 42%, así como la C_{max} en un 27%, tras la administración conjunta de múltiples dosis. No se ha demostrado de manera concluyente la eficacia de tadalafilo en pacientes sometidos a tratamiento con bosentan (ver secciones 4.4 y 5.1). Tadalafilo no tuvo efecto sobre la exposición (AUC y C_{max}) a bosentan o sus metabolitos. No se ha estudiado la seguridad y eficacia de las combinaciones de tadalafilo con otros antagonistas de los receptores de la endotelina-1. **Medicamentos antimicrobianos (por ejemplo rifampicina):** Un inductor del CYP3A4, rifampicina (600 mg al día) redujo el AUC de tadalafilo en un 88% y la C_{max} en un 46%, en relación con los valores de AUC y C_{max} para tadalafilo solo (10 mg). **Efecto de tadalafilo sobre otros medicamentos:** **Nitratos:** En los estudios clínicos, tadalafilo (5, 10 y 20 mg) ha presentado un incremento en el efecto hipotensor de los nitratos. Esta interacción duró más de 24 horas y no se detectó después de 48 horas tras la administración de la última dosis de tadalafilo. Por ello, está contraindicada la administración de tadalafilo a pacientes que estén tomando cualquier forma de nitrato orgánico (ver sección 4.3). **Antihipertensivos (incluyendo bloqueantes de los canales del calcio):** La administración conjunta de doxazosina (4 y 8 mg diarios) y tadalafilo (dosis diaria de 5 mg, y dosis única de 20 mg) aumenta de forma significativa el efecto hipotensor de este alfa bloqueante. Dicho efecto dura al menos 12 horas y puede ser sintomático, incluyendo la aparición de síncope. Por tanto, no se recomienda la administración de esta combinación (ver sección 4.4). En los estudios de interacción realizados en un número limitado de voluntarios sanos, no se notificaron tales efectos ni con alfuzosina ni con tamsulosina. En estudios de farmacología clínica, se examinó el potencial de tadalafilo (10 y 20 mg) para aumentar el efecto hipotensor de medicamentos antihipertensivos. Se estudiaron la mayoría de las clases de medicamentos antihipertensivos, tanto en monoterapia como en combinación. En pacientes que tomaban varios medicamentos antihipertensivos y en los que su presión sanguínea no estaba bien controlada, se observaron reducciones mayores en dicha presión que en aquellos pacientes cuya presión estaba perfectamente controlada, en donde la reducción fue mínima y similar con la presentada por sujetos sanos. En pacientes que recibían medicación antihipertensiva concomitante, tadalafilo 20 mg puede inducir a una disminución en la presión sanguínea que es, en general, pequeña y no se espera que tenga relevancia clínica (excepto con la doxazosina, ver el párrafo anterior). **Riociguat:** Estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de la disminución de la presión arterial sistémica cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat. Riociguat ha mostrado en ensayos clínicos que aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. En la población estudiada no hubo indicios de un efecto clínico favorable de dicha combinación. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo tadalafilo, está contraindicado (ver sección 4.3). **Alcohol:** La concentración de alcohol no se vio afectada por la administración concomitante de tadalafilo (10 mg o 20 mg). Además, no se produjeron variaciones en las concentraciones de tadalafilo tras la coadministración con alcohol. Tadalafilo (20 mg) no aumentó el descenso medio de la presión sanguínea producido por el alcohol (0,7 g/kg o aproximadamente 180 ml de alcohol 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 aumentó con tadalafilo (10 mg). **Sustratos del CYP1A2 (por ejemplo teofilina):** Cuando se administraron 10 mg de tadalafilo con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa) no hubo interacción farmacocinética alguna. El único efecto

farmacodinámico fue un pequeño aumento (3,5 lpm) en la frecuencia cardíaca. **Sustratos del CYP2C9 (por ejemplo R-warfarina):** Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición (AUC) a la S-warfarina o R-warfarina (sustrato del CYP2C9), ni sobre los cambios en el tiempo de protrombina inducido por warfarina. **Acido acetilsalicílico:** Tadalafilo (10 mg y 20 mg) no potenció el aumento del tiempo de hemorragia causado por ácido acetilsalicílico. **Sustratos de la p-glicoproteína (por ejemplo digoxina):** Tadalafilo (40 mg una vez al día) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de la digoxina. **Anticonceptivos orales:** En el estado de equilibrio, tadalafilo (40 mg una vez al día) incrementó la exposición (AUC) al etinilestradiol en un 26% así como el valor de C_{max} en un 70%, en relación con los valores de anticonceptivos orales administrados con placebo. No se observó un efecto estadísticamente significativo de tadalafilo sobre levonorgestrel, lo cual sugiere que el efecto del etinilestradiol se debe a la inhibición de la sulfatación por el tadalafilo a nivel intestinal. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. **Terbutalina:** Con la administración de terbutalina por vía oral, cabe esperar un incremento similar en el AUC y C_{max} al observado con etinilestradiol, debido probablemente a la inhibición de la sulfatación por parte de tadalafilo a nivel intestinal. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia - Embarazo:** 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 embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar la toma de tadalafilo durante el embarazo. **Lactancia:** Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado excreción de tadalafilo en la leche. No puede excluirse un riesgo en el bebé lactante. ADCIRCA no se debe utilizar durante el periodo de lactancia. **Fertilidad:** Se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos estudios clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del esperma en algunos hombres (ver secciones 5.1 y 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas -** La influencia de ADCIRCA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Aunque en estudios clínicos la frecuencia de la notificación de mareo fue similar en los dos brazos de tratamiento, tadalafilo y placebo, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a ADCIRCA, antes de conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas - Resumen del perfil de seguridad:** Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, apareciendo en ≥10% de los pacientes del brazo tratado con tadalafilo 40 mg fueron: cefalea, náusea, dolor de espalda, dispepsia, rubor, mialgia, nasofaringitis y dolor en las extremidades. Las reacciones adversas notificadas fueron transitorias y generalmente leves o moderadas. Los datos de reacciones adversas en pacientes mayores de 75 años son limitados. En el estudio clínico pivotal de ADCIRCA controlado frente a placebo para el tratamiento de la HAP, se trataron un total de 323 pacientes con ADCIRCA a dosis que oscilaron entre 2,5 mg y 40 mg una vez al día, siendo tratados con placebo 82 pacientes. La duración del tratamiento fue de 16 semanas. La frecuencia global de abandono debido a acontecimientos adversos fue baja (ADCIRCA 11%, placebo 16%). Treientos cincuenta y siete (357) pacientes que completaron el estudio pivotal entraron en un estudio de extensión a largo plazo. Las dosis estudiadas fueron de 20 mg y 40 mg una vez al día. **Resumen tabulado de reacciones adversas:** La tabla que se muestra a continuación recoge las reacciones adversas notificadas durante el estudio clínico controlado con placebo en pacientes con HAP tratados con ADCIRCA. Asimismo, se incluyen en la tabla algunas reacciones adversas que han sido notificadas durante los estudios clínicos y/o la experiencia poscomercialización con tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil en el hombre. A estos acontecimientos se les ha asignado o bien una "Frecuencia no conocida", puesto que la frecuencia en pacientes con HAP no puede estimarse a partir de los datos disponibles, o bien una frecuencia basada en los datos obtenidos del

estudio clínico pivotal controlado frente a placebo de ADCIRCA. Frecuencia estimada: 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).

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida ¹
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				
	Reacciones de hipersensibilidad ²			Angioedema
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>				
Cefalea ³	Síncope, Migraña ³	Convulsiones ⁵ , Amnesia transitoria ³		Accidente cerebrovascular ² (incluyendo acontecimientos hemorrágicos)
<i>Trastornos oculares</i>				
	Visión borrosa			Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), Oclusión vascular retiniana, Defectos del campo de visión
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>				
		Acúfenos		Pérdida súbita de audición
<i>Trastornos cardiacos</i>				
	Palpitaciones ^{2,5}	Muerte cardíaca súbita ^{2,5} , Taquicardia ^{2,5}		Angina de pecho inestable, Arritmia ventricular, Infarto de miocardio ²
<i>Trastornos vasculares</i>				
Rubor	Hipotensión	Hipertensión		
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>				
Nasofaringitis (incluyendo congestión nasal, congestión sinusal y rinitis)	Epistaxis			
<i>Trastornos gastrointestinales</i>				
Náusea, Dispepsia (incluyendo dolor/malestar abdominal ²)	Vómitos, Reflujo gastroesofágico			
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>				
	Rash	Urticaria ⁵ , Hiperhidrosis (sudoración) ⁵		Síndrome de Stevens-Johnson, Dermatitis exfoliativa
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>				
Mialgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades (incluyendo malestar en extremidades)				
<i>Trastornos renales y urinarios</i>				
		Hematuria		

<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>				
	Aumento del sangrado uterino ⁴	Priapismo ⁵ , Hemorragia peneana, Hematospermia		Erecciones prolongadas
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>				
	Edema facial, Dolor torácico ²			

(1) Acontecimientos no notificados en los estudios de registro y no pueden ser estimados de los datos disponibles. Son reacciones adversas que han sido incluidas en la tabla como resultado de la información obtenida poscomercialización o en estudios clínicos sobre el uso de tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil. (2) La mayoría de los pacientes en los que se han notificado estos acontecimientos tenían factores de riesgo cardiovascular pre-existentes. (3) Los términos MedDRA incluidos son malestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y malestar de estómago. (4) Término clínico no MedDRA para referirse a los informes de situaciones con sangrado menstrual anormal/excesivo, tales como menorragia, metrorragia, menometrorragia, o hemorragia vaginal. (5) Reacciones adversas que han sido incluidas en la tabla como resultado de la información obtenida poscomercialización o en estudios clínicos sobre el uso de tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil y cuya frecuencia estimada se ha calculado en base a solo 1 ó 2 pacientes que han experimentado dicha reacción en el estudio clínico pivotal controlado frente a placebo de ADCIRCA. (6) La reacción adversa notificada de forma más frecuente fue cefalea. La cefalea puede aparecer al comienzo del tratamiento y disminuye con el tiempo incluso cuando se continúa con el tratamiento. **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: www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis** - Se administraron dosis únicas de hasta 500 mg a voluntarios sanos, y dosis diarias múltiples de hasta 100 mg a pacientes con disfunción eréctil. Las reacciones adversas fueron similares a las observadas con dosis más bajas. En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de soporte habituales. La hemodiálisis contribuye de manera insignificante a la eliminación de tadalafilo. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: 5.1 Propiedades farmacodinámicas** - Grupo farmacoterapéutico: Preparados urológicos, fármacos usados en disfunción eréctil, código ATC: G04BE08. **Mecanismo de acción:** Tadalafilo es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), la enzima responsable de la degradación del guanosin monofosfato cíclico (GMPc). La hipertensión arterial pulmonar está asociada con una alteración en la liberación del óxido nítrico por el endotelio vascular y la consecuente 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 incrementa la concentración de GMPc dando lugar a una relajación en las células de la vasculatura muscular lisa pulmonar y vasodilatación del lecho vascular pulmonar. **Efectos farmacodinámicos:** Los 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 de las vísceras, en el músculo esquelético, plaquetas, riñón, pulmón y cerebelo. El efecto de tadalafilo sobre la PDE5 es más potente que sobre otras fosfodiesterasas. Tadalafilo es más de 10.000 veces más potente para la PDE5 que para 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 para la PDE5 que para la PDE3, una enzima que se encuentra en el corazón y vasos sanguíneos. Esta selectividad para la PDE5 sobre la PDE3 es importante porque la

PDE3 es una enzima implicada en la contractilidad cardíaca. Además, tadalafilo es aproximadamente 700 veces más potente para la PDE5 que para la PDE6, una enzima que se encuentra en la retina y es responsable de la fototransducción. También tadalafilo es más de 10.000 veces más potente para la PDE5 que para la PDE7, PDE8, PDE9 y PDE10. **Eficacia clínica y seguridad:** **Eficacia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP):** Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 405 pacientes con hipertensión arterial pulmonar. La terapia de base permitida incluía bosentan (dosis de mantenimiento estable de hasta 125 mg dos veces al día) y anticoagulantes crónicos, digoxina, diuréticos y oxígeno. Más de la mitad de los pacientes del estudio (53,3%) estaban recibiendo tratamiento concomitante con bosentan. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a recibir uno de los 5 grupos de tratamiento (tadalafilo 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg o placebo). Los pacientes tenían al menos 12 años de edad y habían sido diagnosticados con HAP que podía ser idiopática, asociada con enfermedades del colágeno, asociada con el uso de anorexígenos, asociada con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), asociada con un defecto atrio-septal, o asociada con una reparación quirúrgica realizada al menos 1 año antes de un shunt sistémico pulmonar congénito (por ejemplo un defecto del septo ventricular, ductus arterioso permeable). La edad media de todos los pacientes fue de 54 años (intervalo entre 14 y 90 años), siendo la mayoría de los pacientes de raza caucásica (80,5%) y mujeres (78,3%). Las etiologías de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) fueron predominantemente HAP idiopática (61,0%) y asociada con enfermedades del colágeno (23,5%). La mayoría de los pacientes tenían grado funcional tipificado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) III (65,2%) o II (32,1%). El valor basal medio de la distancia recorrida a pie en 6 minutos (DR6M) fue de 343,6 metros. La variable primaria de eficacia fue el cambio desde el valor basal, a las 16 semanas, en la distancia recorrida a pie en seis minutos (DR6M). Solo tadalafilo 40 mg alcanzó el nivel de significación definido por el protocolo, con un incremento de la mediana corregido con respecto a placebo, en la DR6M de 26 metros (p=0,0004; IC 95%: 9,5, 44,0; método de Hodges-Lehman pre-especificado) (media 33 metros; IC 95%: 15,2, 50,3). La mejora en la distancia recorrida fue evidente desde las 8 semanas de tratamiento. Se observó una mejora significativa (p<0,01), en la DR6M en la semana 12, cuando a los pacientes se les pidió que retrasaran la toma de los medicamentos en estudio con el fin de reflejar la concentración mínima de principio activo. Los resultados fueron generalmente consistentes en los subgrupos establecidos en función de edad, sexo, etiología de la HAP y valor basal del grado funcional de la OMS y DR6M. El incremento de la mediana en la DR6M corregido con respecto a placebo, fue de 17 metros (p=0,09; IC 95%: -7,1, 43,0; método de Hodges-Lehman pre-especificado) (media 23 metros; IC 95%: -2,4, 47,8) en aquellos pacientes que estaban recibiendo 40 mg de tadalafilo concomitantemente con bosentan (n=39) y de 39 metros (p<0,01, IC 95%: 13,0, 66,0; método de Hodges-Lehman pre-especificado) (media 44 metros; IC 95%: 19,7, 69,0) en aquellos pacientes tratados únicamente con tadalafilo 40 mg (n=37). La proporción de pacientes con mejoras en la clasificación funcional de la OMS en la semana 16 fue similar en el grupo tratado con tadalafilo 40 mg y en el grupo tratado con placebo (23% frente a 21%). La incidencia de empeoramiento clínico en la semana 16 en pacientes tratados con tadalafilo 40 mg (5%; 4 de 79 pacientes) fue inferior que en el grupo tratado con placebo (16%; 13 de 82 pacientes). Los cambios en la disnea según la escala de Borg fueron pequeños y no significativos, tanto en el grupo tratado con placebo como en el tratado con 40 mg de tadalafilo. Además, se observaron mejoras en el grupo tratado con tadalafilo 40 mg, en comparación con placebo, en los dominios funcionalidad física, situación física, dolor corporal, estado general de salud, vitalidad e interacción social de la escala SF-36. No se observaron mejoras en los dominios estado emocional y salud mental de la escala SF-36. Se observaron mejoras, comparadas con placebo, con tadalafilo 40 mg en las escalas EuroQol (EQ-5D) US y UK, en cuanto a movilidad, autonomía, actividades habituales, dolor/malestar, componentes de

ansiedad/depresión, y en la escala visual analógica (EVA). Se determinaron parámetros hemodinámicos cardiopulmonares en 93 pacientes. Tadalafilo 40 mg incrementó el gasto cardíaco (0,6 L/min) y redujo la presión arterial pulmonar (-4,3 mm Hg), así como la resistencia vascular pulmonar (-209 dyn.s/cm²) en comparación con los valores basales (p<0,05). Sin embargo, análisis *post hoc* demostraron que los cambios respecto a valores basales en los parámetros hemodinámicos cardiopulmonares del grupo tratado con tadalafilo 40 mg no fueron significativamente distintos comparados con el grupo tratado con placebo. **Tratamiento a largo plazo:** Se incorporaron a un estudio de extensión a largo plazo 357 pacientes del estudio controlado con placebo. De estos, 311 pacientes habían sido tratados con tadalafilo durante al menos 6 meses y 293 durante 1 año (mediana de la exposición 365 días; intervalo 2 a 415 días). Para aquellos pacientes para los que se dispone de datos, la tasa de supervivencia a 1 año es del 96,4%. Además, la distancia recorrida a pie en 6 minutos y el status de clasificación funcional de la OMS parecieron estabilizados en aquellos pacientes tratados durante 1 año con tadalafilo. La administración de 20 mg de tadalafilo a sujetos sanos no produjo diferencias significativas en comparación con placebo en la presión sanguínea sistólica y diastólica, tanto en posición supina (disminución media máxima de 1,6/0,8 mm Hg, respectivamente), como en bipedestación (disminución media máxima de 0,2/4,6 mm Hg, respectivamente), ni cambios significativos en la frecuencia cardíaca. En un estudio para evaluar los efectos de tadalafilo sobre la visión, no se detectó deterioro de la discriminación de los colores (azul/verde) usando la prueba de Farnsworth-Munsell 100-hue. Este hecho es consistente con la baja afinidad de tadalafilo por la PDE6 en comparación con la PDE5. A lo largo de los estudios clínicos, las notificaciones de cambios en el color de la visión fueron raras (<0,1%). Se realizaron tres estudios en varones para investigar el efecto potencial sobre la espermatogénesis de tadalafilo 10 mg (un estudio de 6 meses) y 20 mg (un estudio de 6 meses y otro de 9 meses) administrados diariamente. En dos de estos estudios se observaron disminuciones en el recuento espermático y en la concentración de espermia asociadas al tratamiento con tadalafilo que no parecen tener relevancia clínica. Estos efectos no estuvieron asociados a alteraciones de otros parámetros tales como motilidad, morfología y FSH. **Población pediátrica:** La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con ADCIRCA en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica). **5.2 Propiedades farmacocinéticas - Absorción:** Tadalafilo se absorbe por vía oral y la concentración plasmática máxima media (C_{max}) se alcanza en una mediana de tiempo de 4 horas después de la dosificación. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de tadalafilo después de la administración oral. Ni la velocidad ni la magnitud de absorción de tadalafilo se ven influidas por la ingesta de alimentos, por lo que ADCIRCA puede tomarse con o sin alimentos. La hora de dosificación (mañana o tarde tras la administración de una dosis única de 10 mg) no tuvo efectos clínicos relevantes en la velocidad y la magnitud de absorción. **Distribución:** El volumen medio de distribución es aproximadamente 77 l en el estado estacionario, indicando que tadalafilo se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94% de tadalafilo en plasma se encuentra unido a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas no se ve afectada por la función renal alterada. En el semen de voluntarios sanos se detectó menos del 0,0005% de la dosis administrada. **Biotransformación:** Tadalafilo se metaboliza principalmente por la isoforma 3A4 del citocromo CYP450. El metabolito principal circulante es el metilcatecol glucurónido. Este metabolito es al menos 13.000 veces menos potente que tadalafilo para la PDE5. Por consiguiente, no se espera que sea clínicamente activo a las concentraciones de metabolito observadas. **Eliminación:** El aclaramiento oral medio de tadalafilo es de 3,4 l/h en el estado estacionario y la semivida terminal plasmática es 16 horas en individuos sanos. Tadalafilo se excreta predominantemente en forma de

metabolitos inactivos, principalmente en heces (aproximadamente el 61% de la dosis administrada) y en menor medida en la orina (aproximadamente el 36% de la dosis). **Linealidad/No linealidad:** En el rango de dosis de 2,5 hasta 20 mg, la exposición a tadalafilo (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis administrada en individuos sanos. Entre 20 mg y 40 mg, se observó un incremento en la exposición inferior al proporcional. Durante la administración diaria de 20 mg y 40 mg una vez al día, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en 5 días, y la exposición es aproximadamente 1,5 veces la obtenida después de una dosis única. **Farmacocinética en la población:** En pacientes con hipertensión pulmonar que no estaban en tratamiento concomitante con bosentan, la exposición media a tadalafilo en el estado estacionario tras 40 mg fue un 26% mayor comparada con la que presentaron voluntarios sanos. No hubo diferencias clínicamente relevantes en la C_{max} comparado con voluntarios sanos. Los resultados sugieren una menor eliminación de tadalafilo en pacientes con hipertensión pulmonar comparado con la que presentan voluntarios sanos. **Farmacocinética en grupos especiales de pacientes:** *Pacientes de edad avanzada:* Tadalafilo mostró un aclaramiento reducido en la administración oral en voluntarios sanos de edad avanzada (65 años o más), resultando en una exposición (AUC) un 25% superior en comparación con voluntarios sanos de edades comprendidas entre 19 y 45 años, tras una dosis de 10 mg. Esta influencia de la edad no es clínicamente significativa y no requiere ajuste de la dosis. *Insuficiencia renal:* En estudios de farmacología clínica en los que se emplearon dosis únicas de tadalafilo (5 mg a

20 mg), la exposición a tadalafilo (AUC) fue aproximadamente el doble en individuos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min) y en individuos con insuficiencia renal terminal sometidos a diálisis. En pacientes sometidos a hemodiálisis, la C_{max} fue un 41% superior que la observada en voluntarios sanos. La hemodiálisis contribuye de forma insignificante a la eliminación de tadalafilo. Debido a la mayor exposición a tadalafilo (AUC), a la limitada experiencia clínica, y a la incapacidad de influir en la eliminación mediante diálisis, tadalafilo no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave. *Insuficiencia hepática:* La exposición a tadalafilo (AUC) en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child-Pugh grado A y B) es comparable con la exposición observada en individuos sanos cuando se administró una dosis de 10 mg. En caso de prescribirse tadalafilo, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. No se dispone de datos sobre la administración de dosis mayores de 10 mg a pacientes con insuficiencia hepática. No se ha estudiado en pacientes con cirrosis hepática grave (clasificación Child-Pugh clase C), y por tanto no se recomienda la administración de tadalafilo. *Pacientes con diabetes:* La exposición a tadalafilo (AUC) en pacientes con diabetes fue aproximadamente un 19% inferior con respecto al valor de AUC en individuos sanos tras una dosis de 10 mg. Esta diferencia en la exposición no requiere un ajuste de la dosis. *Raza:* Los estudios farmacocinéticos han incluido sujetos y pacientes de diferentes grupos étnicos, y no se han identificado diferencias en la exposición

típica a tadalafilo. No se requiere un ajuste de la dosis. **Sexo:** En mujeres y hombres sanos tras dosis únicas y dosis múltiples de tadalafilo, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la exposición. No se requiere un ajuste de la dosis. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad** - Los datos en los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción. No hubo evidencia de teratogenicidad, embriotoxicidad o fetotoxicidad en ratas o ratones que recibieron hasta 1.000 mg/kg/día de tadalafilo. En un estudio de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, la dosis a la que no se observó efecto fue de 30 mg/kg/día. El AUC para el principio activo libre en ratas preñadas a esta dosis fue aproximadamente 18 veces el AUC humana para una dosis de 20 mg. No se produjo alteración de la fertilidad en ratas machos ni hembras. En perros a los que se administró diariamente tadalafilo durante 6 a 12 meses, a dosis de 25 mg/kg/día (resultando en una exposición al menos 3 veces superior [intervalo de 3,7 – 18,6] a la observada en humanos con una dosis única de 20 mg) y superiores, se produjo regresión en el epitelio tubular seminífero que supuso una disminución de la espermatogénesis en algunos perros. Ver también sección 5.1. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes - Núcleo del comprimido recubierto con película:** lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio. **Cubierta pelicular:** lactosa monohidrato, hipromelosa, triacetina, dióxido de titanio

(E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), talco. **6.2 Incompatibilidades** - No procede. **6.3 Período de validez** - 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación** - Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No conservar a temperatura superior a 30°C. **6.5. Naturaleza y contenido del envase** - Blister de aluminio/PVC/PE/PCTFE en envases con 28 y 56 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación** - Ninguna especial. 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:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Países Bajos. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/08/476/005-006. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 1 de octubre de 2008. Fecha de la última renovación: 1 de octubre de 2013. **10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO:** Agosto de 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. **Presentaciones, precios y condiciones de prescripción y financiación:** ADCIRCA 20 mg comprimidos recubiertos con película, envase de 56 comprimidos (C.N. 664452.2) PVP: 575,91 € PVP-IVA: 598,95 € Con receta médica, uso hospitalario.

Referencias:

- Galiè N, Humbert M, Vachieri JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015 Oct; 46(4): 903-95.
- Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, *et al.* Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015 Aug 27; 373(9): 834-44.
- McGoan MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 8–18.
- Galiè N, Corris PA, Frost A, Giris RE, Granton J, Jing ZC, *et al.* Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24; 62(25 Suppl): D60-72.
- Strange G, Gabbay E, Kermeen F, Williams T, Carrington M, Stewart S *et al.* Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: The delay study. *Pulm Circ* 2013 Jan; 3: 89–94.
- McLaughlin V, Channick R, Ghofrani HA, Lemarié JC, Naeije R, Packer M *et al.* Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 405–413.
- Vachiéry JL, Galiè N, Barbera JA, Frost A, Ghofrani HA, Hoeper MM *et al.* Initial Combination Therapy of Ambrisentan and Tadalafil Reduced Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Related Hospitalizations Secondary Analysis from the AMBITION Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 191; 2015: A2197.
- Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA *et al.* Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013 Aug; 369: 809–818.
- Nathan SD, Corris PA. Upfront combination therapy: does the AMBITION study herald a new era in the treatment of pulmonary arterial hypertension? *Thorax Month* 2015; 0: 1-3.
- Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N *et al.* Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Aline Frey, N Engl J Med* 2015; 373: 2522-33.
- Ficha Técnica Volibris® 11/2015 GSK.
- Ficha Técnica Adcirca® 08/2015 Lilly.

Ahora puedes ser contundente con su enfermedad desde el inicio

COMBINACIÓN INICIAL DE VOLIBRIS® & TADALAFILO¹

- **La combinación inicial de Volibris y tadalafilo mostró que empezar con dos fármacos a la vez es mejor que con uno sólo.**

50% reducción del riesgo de fracaso clínico vs. las monoterapias agrupadas¹

63% reducción del riesgo de hospitalizaciones por empeoramiento de la HAP vs. las monoterapias agrupadas²

- **En el estudio AMBITION no surgieron nuevas señales de seguridad.¹**

Los acontecimientos adversos fueron consistentes con los perfiles conocidos de Volibris y tadalafilo cuando se utilizan de manera individual^{1,3,4}

- **Las guías ESC/ERS 2015 han asignado un grado de recomendación 1B a la combinación inicial de Volibris y tadalafilo en los pacientes con HAP en CF II y III de la OMS.⁵**

Referencias: 1. Galiè N *et al.* N Engl J Med 2015; 373: 834-844. 2. Vachiéry JL *et al.* Am J Respir Crit Care Med 191; 2015: A2197. 3. Ficha Técnica Volibris® 11/2015 GSK. 4. Ficha Técnica Adcirca® 08/2015 Lilly. 5. Galiè N *et al.* Eur Respir J. 2015; 46(4): 903-75.



Servicio de Información Médica
número gratuito 00800 11 22 33 77

de lunes a viernes de 08:00 a 17:00 horas
o llame al 91 769 58 96

si su operador de móvil no permite llamadas gratuitas

rdmi-info@gsk.com



Pueden notificarse las sospechas de reacciones adversas a la Unidad de Farmacovigilancia de GSK,
tel: 91 807 03 01, fax: 91 807 59 40, e-mail: unidad.farmacovigilancia@gsk.com

Volibris® & tadalafilo
ambrisentan

La combinación inicial demostrada en HAP