

NEWAY 5 AMBRISENTAN 5 mg

NEWAY 10 AMBRISENTAN 10mg

Comprimidos Recubiertos	
	
Venta bajo receta	Industria Argentina

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido de Neway 5 contiene:
Ambrisenat 5.0 mg.
Excipientes: Lactosa monohidratr; Celulosa microcristalina; Croscarmellose sódica; Estearato de magnesio; Recubrimiento: Alcool polivinílico, Dióxido de Titanio; macrogol; Talco.

Cada comprimido de Neway 5 contiene:
Ambrisenat 5.0 mg.
Excipientes: Lactosa monohidratr; Celulosa microcristalina; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio; Recubrimiento: Alcohol polivinílico, Dióxido de Titanio; macrogol; Talco.

Cada comprimido de Neway 10 contiene:
Ambrisenat 10.0 mg.
Excipientes: Lactosa monohidratr; Celulosa microcristalina; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio; Recubrimiento: Alcohol polivinílico, Dióxido de Titanio; macrogol; Talco; Óxido de Hierro amarillo.

ACCION TERAPÉUTICA
Antihipertensivos, otros antihipertensivos. (código ATC: C02X02).

INDICACIONES
NEWAY está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) clasificados como clase funcional II y III de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para mejorar su capacidad para realizar ejercicio.
Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – propiedades farmacodinámicas.
Se ha demostrado la eficacia de esta medicamento en HAP idiopática (HAP1) y en HAP asociada a la enfermedad del tejido conectivo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas.

Mecanismo de acción
Ambrisenat es un principio activo que se administra vía oral, perteneciente a la clase del ácido propanoico, que actúa como antagonista del recepto de endotelina (ARE) de tipo A (ETA).
La endotelina desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la HAP.
• Ambrisenat es un potente antagonista ET_A (K_i 0,01 nM) y altamente selectivo (aproximadamente 4.000 veces más selectivo para ET_A que para ET_B).
• Ambrisenat bloquea el subtipo ETA del receptor que se localiza principalmente en las células musculares lisas vasculares y miocitos cardíacos. De este modo, se previene la activación de sistemas de segundos mensajeros mediada por la endotelina que origina vasconstricción y la proliferación de las células musculares lisas.
• Se espera que la selectividad de ambrisenat por el receptor ETA en lugar de por el receptor ATB conserve la producción mediada por el receptor ETB de los vasodilatadores óxidos nítrico y prostaciclina.

Eficacia clínica y seguridad
Se realizaron dos estudios clínicos pivoteles de Fase 3 multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (ARIES –1 y ARIES 2) ARIES –1 incluyó pacientes y comparo Ambrisenat 5 mg y 10 mg con placebo. ARIES –2 incluyó ARIES 2 y comparó ambrisenat 2,5 mg y 5 mg con placebo. En ambos estudios, ambrisenat fue añadido a la medicación de soporte/previa del paciente, **que podía**

incluir una combinación de digoxina, anticoagulantes, diurético, oxígeno y vasodilatadores (bloqueantes de los canales de calcio, IECA). Los pacientes reclutados padecían HAP1 O HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo. La mayoría de los pacientes tenían síntomas propios de la clase funcional II (38,4 %) o de la clase III (55,0% de la Organización mundial de la Salud (OMS)).

Los pacientes con enfermedad del tejido conectivo que mostraron elevación clínica significativa (a aminotransferasas) y los pacientes que estaban recibiendo otros tratamientos específicos para la HAP (p. ej: prostanoídes) fueron incluidos. En los estudios no se evaluaron parámetros hemodinámicos. El criterio de valoración primario de eficacia definido para los estudios Fase 3 fue la mejoría en la capacidad de 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 estudios el tratamiento con ambrisenat tuvo como resultado una mejoría significativa en el YM6M, para cada una de las dosis de ambrisenat.

La mejoría, ajustada por placebo, en la media del TM6M en las semanas 12 comparada con la situación basal fue de 30,6m (IC95%: 2.9 a 58,3; p = 0,008) y 59,4 m (IC 95%: 29.6 a 89,3 p <0,001) para el grupo de 5 mg en ARIES 1 y 2 respectivamente. La mejoría, ajustada por placebo, en la medida 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 preespecificado de los estudios Fase 3 (ARIES –0). La mejoría promedio, ajustada 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.

Se realizó un análisis combinado pre-específico de los ensayos de Fase - ARIES -C). La media de mejoría, 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 5mg y de 52,5 m (IC 95%: 28,8 a 76,2; p< 0,001) para la dosis de 10 mg.

Se realizó un análisis combinado pre-específico de los ensayos de Fase - ARIES -C). La media de mejoría, 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 5mg y de 52,5 m (IC 95%: 28,8 a 76,2; p< 0,001) para la dosis de 10 mg.

En el estudio ARIES –2, la administración de ambrisenat 8 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 (indicador de riesgo) mostró una reducción del 50% (IC 95%: 47% - 92%). La media (línea) fue: muerte, trasplante pulmonar, hospitalización por HAP, sepsitomia séria, adición de otros agentes terapéuticos para el tratamiento HAP y criterios de abandono temprano. Se observó un incremento estadístico 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 ambrisenat 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
Se desconoce el efecto de ambrisenat sobre el desenlace de la enfermedad.
Los pacientes incluidos en los estudios ARIES 1 y 2 fueron elegidos para entrar en una fase abierta de extensión media combinada fue aproximadamente 145 ± 80 semanas y la exposición máxima fue aproximadamente 295 semanas. Los puntos finales primarios de este estudio en curso fueron la incidencia y severidad de eventos adversos asociados con la exposición prolongada a ambrisenat, incluyendo pruebas de función hepática (PFH) en suero. Los hallazgos de seguradas observadas en este estudio de exposición a largo plazo a ambrisenat fueron generalmente consistentes con los observados en los estudios controlizados con placebo de 12 semanas.

La probabilidad de supervivencia observada para los sujetos que recibieron ambrisenat (grupo de dosis combinada de ambrisenat) fue 1,2 y 3 años fue 93%, 85% y 79% respectivamente.

En un estudio abierto (AMB222) se administró ambrisenat a 386 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 de las aminotransferasas. Durante la duración media del tratamiento con ambrisenat, que fue 53 semanas, ninguno de los pacientes incluidos presentó niveles séricos de ALT >3xULN (límite superior normal) que requieran una interrupción permanente del tratamiento. El cincuenta por ciento de los pacientes había aumentado de 5 mg a 10 mg de ambrisenat durante este tiempo. La incidencia acumulada de anomalías de las aminotransferasas séricas >3xULN 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. Estos equivalent a una tasa de eventos de 2,3 eventos por pacientes año exposición a ambrisenat. En el estudio abierto a largo plazo ARIES E, el riesgo a los 2 años de desarrollar un aumento de los niveles séricos de aminotransferasa >3xULN en pacientes tratados con ambrisenat fue 3,9%.

Otra información clínica
En un estudio Fase 2 (AMB222), se observó una mejoría en los parámetros hemodinámicos en pacientes con HAP, después de 12 semanas (n=29). El tratamiento con ambrisenat tuvo como resultado un incremento en el índice cardíaco medio, una disminución en la presión arterial pulmonar media y una disminución en la resistencia vascular pulmonar media.
Durante el tratamiento con ambrisenat se han notificado disminuciones en las presiones arteriales sistólicas y diastólicas. En estudios clínicos controlados con placebo de 12 semanas de duración, la resolución media de las presiones arteriales sistólicas y diastólicas desde los valores basales hasta el final del tratamiento fueron 3 mmHg y 4,2 mmHg respectivamente. La disminución media de las presiones arteriales sistólicas y diastólicas continuaron hasta los 4 años de tratamiento con ambrisenat 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 ambrisenat ni de sildenafil y la combinación fue bien tolerada. El número de pacientes que recibieron ambrisenat y sildenafil de forma concomitante durante los estudios ARIES-E y AMB22.3 fue 22 pacientes (5,7%) y 17 pacientes (4,7 %) respectivamente. En estos pacientes no se identificaron aspectos de seguridad adicionales.

Los efectos de ambrisenat en la farmacocinética de sildenafil fueron similares a los observados en pacientes con HAP, después de 12 semanas (n=29). El tratamiento con ambrisenat tuvo como resultado un incremento en el índice cardíaco medio, una disminución en la presión arterial pulmonar media y una disminución en la resistencia vascular pulmonar media.

Debido a que las principales rutas metabólicas de ambrisenat son la glucuronidación y oxidación con posterior eliminación biliar, cabría esperar que la insuficiencia hepática incremente la exposición (C_{max} y ABC) a ambrisenat. Por lo tanto, no se debe iniciar el tratamiento con ambrisenat 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 normal (>3xULN); Ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCI AS Y PRECAUCIONES) .

Fibrosis pulmonar idiopática
Un estudio realizado en 492 pacientes (ambrisenat N=329, placebo N= 163) con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), 11 % de los cuales tenían hipertensión pulmonar secundaria (grupo 3 OMS), debió ser concluido tempranamente cuando se determinó que el punto final primario no fue alcanzado (estudio ARTIMS-PPF).
En el grupo de ambrisenat se observaron noventa eventos (27% de progresión de FPI (incluyendo las hospitalizaciones por causas respiratorias) o muerte, comparando con 28 eventos (17%) en el grupo placebo.

Por lo tanto, ambrisenat está contraindicado para pacientes con FPI con o sin hipertensión pulmonar secundaria (Ver CONTRAINDICACIONES).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Ambrisenat se absorbe rápidamente en humanos. Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de ambrisenat 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 plasmático (ABC) 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 ambrisenat 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 ABC permaneció inalterado. Esta disminución en el pico de concentración no es clínicamente significativa, y por tanto ambrisenat puede ser tomado con o sin alimentos.

Distribución
Ambrisenat presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* de ambrisenat fue, en promedio, 98,8%, independientemente del rango de 0,2 – 200 microgramos/mL. Ambrisenat se fija principalmente a la albúmina (96,5%) y en menor grado a la alta 1-glicoproteína ácida.
La distribución de ambrisenat en los glóbulos rojos es baja, con una proporción media sangre: plasma de 0,57 y 0,61 en hombres y mujeres, respectivamente.

Metabolismo
Ambrisenat es un ARE de tipo n sulfonamida, perteneciente a la clase ácido propanoico. Ambrisenat es glucuronizado por varias isoenzimas UGT (UGT1A9S, UGT2B7S y UGT1A3S) para formar glucurónido de ambrisenat (13%). Ambrisenat también sufre metabolismo oxidativo principalmente por el CYP3A4 y en menor grado por el CYP3A5 y el CYP2C19 generando 4-hidroxi metil ambrisenat (21%), que es posteriormente glucuronizado a 4-hidroxi metil ambrisenat glucuronido (5%). La afinidad del 4-hidroxi metil ambrisenat por el receptor de endotelina humano es 65 veces menor que la de ambrisenat. Por lo tanto, las concentraciones plasmáticas observadas (aproximadamente 4%) e corresponde con ambrisenat nuevo, no se espera que el 4-hidroxi metil ambrisenat contribuya a la actividad farmacológica de ambrisenat.

Datos *in vitro* han mostrado que, a concentraciones de 300 µM, produce una inhibición de menos del 50% sobre UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 (hasta el 30%), o sobre las isoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C8 , 2C9, 2C19, 2O6, 2E1 y 3A4 del citocromo P450 (hasta el 25%). Ambrisenat, *in vitro*, y a concentraciones clínicamente relevantes, no tiene efecto.

Inhibidor sobre los transportadores humanos, incluyendo P-gp, CRR, MRP2, BSEP, OATP1 B1, OATP1B3 y Ntcp. Además, ambrisenat en hepatocitos de ratas, no indujo la expresión de las proteínas MRP2, P-gp o BSEP. Teniendo en cuenta los datos *in vitro*, no es de esperar que ambrisenat a concentraciones clínicamente relevantes (C_{max} en plasma de hasta 3,2 µM) tenga efecto sobre UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, o sobre las isoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2O9, 2C19, 2O6, 2E1, 3A4 del citocromo P450, o sobre transportadores de la vía BSEP ,BCRP, Pgp, MRP2, OATP1B1/3, o Ntcp.

Los efectos de ambrisenat en estado estacionario (10 mg una vez al día) sobre las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de una dosis única de warfarina (25mg), medicos como P e INR, se investigaron en 20 voluntarios sanos. Ambrisenat no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas de warfarina. De igual modo, la administración conjunta con warfarina no afectó a las propiedades farmacocinética de ambrisenat (Ver Interacciones).

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 ambrisenat no se ven influenciadas por ambrisenat 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 normal (>3xULN); Ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCI AS Y PRECAUCIONES) .

Ritampicina
La administración conjunta de ritampicina (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 ambrisenat tras las dosis iniciales en voluntarios sanos. Sin embargo, en el día 8, la administración en estado estacionario de ritampicina no tuvo efecto clínicamente relevante en la exposición de ambrisenat. Los pacientes tratados con ambrisenat deben ser estrechamente vigilados al comenzar el tratamiento con ritampicina (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas).

Forma de administración
Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y se recomienda tragarlos enteros.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de ambrisenat en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Retención de fluidos

Se ha observado aparición de edema periférico con el tratamiento con ARES, incluido ambrisenat. La mayoría de los casos de edema periférico observados durante los estudios clínicos con ambrisenat fueron de gravedad entre leve y moderada, aunque observados aparentemente con mayor frecuencia y severidad en pacientes 65 años. El edema periférico fue notificado más frecuentemente con ambrisenat 10 mg (Ver REACCIONES ADVERSAS).

Se han notificado una dosis como post-comercialización de retención de fluidos, que ocurrieron semanas después de comenzar el tratamiento con ambrisenat y que, en algunos casos, han requerido la utilización de un diurético o la hospitalización para controlar los fluidos o insuficiencia cardíaca discompensada . Si los pacientes tienen sobrecarga de fluidos preexistente, se debe controlar clínicamente antes de comenzar el tratamiento con ambrisenat.

Si la retención de fluidos es clínicamente relevante durante el tratamiento con ambrisenat, con o sin aumento de peso asociado, se debe llevar a cabo una evaluación adicional para determinar la causa, que podría ser ambrisenat o bien una insuficiencia cardíaca subyacente, y valorar la necesidad de iniciar un tratamiento específico o de interrumpir el tratamiento con ambrisenat.

Inhibidores de la fosfodiesterasa
La administración conjunta de ambrisenat con un inhibidor de la fosfodiesterasa, como sildenafil o tadalafil (ambos sustratos del CYP3A4) en voluntarios sanos, no afectó de manera significativa la farmacocinética del inhibidor de la fosfodiesterasa ni de ambrisenat (Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas).

Mujeres en edad fértil
El tratamiento con NEWAY no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de la prueba de embarazo previa al tratamiento sea negativo y se utilicen medidas anticonceptivas confiables. 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 ambrisenat (Ver CONTRAINDICACIONES Y Embarazo y Lactancia).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de HAP.
riesgo/beneficio en pacientes con HAP clasificados como clase funcional 1 de la OMS.
No se ha establecido la eficacia de ambrisenat en monoterapia en pacientes con HAP clasificados como clase funcional V de la OMS. Si el estado clínico empeora, se debe considerar el cambio a un tratamiento recomendado en el estado grave de la enfermedad (p. ej.: Epoprostenol).

Enfermedad Pulmonar Veno-Oclusiva
Se han notificado casos de edema pulmonar con medicamentos vasodilatadores, como ARES, como se utiliza en pacientes con enfermedad pulmonar. Consecuentemente, si los pacientes con HAP desarrollan edema pulmonar agudo cuando son tratados con ambrisenat, se debe considerar la posibilidad de enfermedad vena-oclusiva pulmonar.

Warfarina
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, daño hepático y elevaciones de las enzimas hepáticas potencialmente relacionadas con el tratamiento con ambrisenat (Ver Propiedades farmacodinámicas).

Uso concomitante con otros medicamentos
Los pacientes tratados con ambrisenat deben ser estrechamente vigilados al comenzar el tratamiento con ritampicina (Ver Advertencias Y Precauciones e Interacciones).
Los efectos de la administración repetida de ambrisenat (10 mg) sobre la farmacocinética de una dosis única de digoxina fueron estudiados en 15 voluntarios sanos. La administración de dosis múltiples de ambrisenat produjo leves aumentos en el ABC_{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 ambrisenat en dosis múltiples no se consideró clínicamente relevante, y por lo tanto no es necesario realizar un ajuste de dosis de Interacciones).

Los efectos de la administración de ambrisenat durante 12 días (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de 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 ABC_{0-12h} 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 leves y es poco probable que sean clínicamente relevantes (Ver Interacciones).

Concentración de hemoglobina
El uso de antagonistas de los receptores de endotelina (AREs), incluido ambrisenat, se ha asociado con una reducción en la concentración de hemoglobina y en el 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 ambrisenat, en la extensión a largo plazo de los ensayos clínicos pivoteles abiertos en fase 3. En el periodo posterior a su comercialización, se han notificado casos de anemia que requirieron transfusiones de glóbulos sanguíneos (Ver REACCIONES ADVERSAS). No se recomienda iniciar el tratamiento con ambrisenat en pacientes con anemia clínicamente significativa. Se recomienda medir los niveles de hemoglobina y/o hematocrito durante el tratamiento con ambrisenat, por ejemplo al 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 NEWAY.

Forma de administración
Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y se recomienda tragarlos enteros.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de ambrisenat en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Retención de fluidos

Se ha observado aparición de edema periférico con el tratamiento con ARES, incluido ambrisenat. La mayoría de los casos de edema periférico observados durante los estudios clínicos con ambrisenat fueron de gravedad entre leve y moderada, aunque observados aparentemente con mayor frecuencia y severidad en pacientes 65 años. El edema periférico fue notificado más frecuentemente con ambrisenat 10 mg (Ver REACCIONES ADVERSAS).

Se han notificado una dosis como post-comercialización de retención de fluidos, que ocurrieron semanas después de comenzar el tratamiento con ambrisenat y que, en algunos casos, han requerido la utilización de un diurético o la hospitalización para controlar los fluidos o insuficiencia cardíaca discompensada . Si los pacientes tienen sobrecarga de fluidos preexistente, se debe controlar clínicamente antes de comenzar el tratamiento con ambrisenat.

Si la retención de fluidos es clínicamente relevante durante el tratamiento con ambrisenat, con o sin aumento de peso asociado, se debe llevar a cabo una evaluación adicional para determinar la causa, que podría ser ambrisenat o bien una insuficiencia cardíaca subyacente, y valorar la necesidad de iniciar un tratamiento específico o de interrumpir el tratamiento con ambrisenat.

Inhibidores de la fosfodiesterasa
La administración conjunta de ambrisenat con un inhibidor de la fosfodiesterasa, como sildenafil o tadalafil (ambos sustratos del CYP3A4) en voluntarios sanos, no afectó de manera significativa la farmacocinética del inhibidor de la fosfodiesterasa ni de ambrisenat (Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas).

Mujeres en edad fértil
El tratamiento con NEWAY no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de la prueba de embarazo previa al tratamiento sea negativo y se utilicen medidas anticonceptivas confiables. 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 ambrisenat (Ver CONTRAINDICACIONES Y Embarazo y Lactancia).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de HAP.
riesgo/beneficio en pacientes con HAP clasificados como clase funcional 1 de la OMS.
No se ha establecido la eficacia de ambrisenat en monoterapia en pacientes con HAP clasificados como clase funcional V de la OMS. Si el estado clínico empeora, se debe considerar el cambio a un tratamiento recomendado en el estado grave de la enfermedad (p. ej.: Epoprostenol).

Enfermedad Pulmonar Veno-Oclusiva
Se han notificado casos de edema pulmonar con medicamentos vasodilatadores, como ARES, como se utiliza en pacientes con enfermedad pulmonar. Consecuentemente, si los pacientes con HAP desarrollan edema pulmonar agudo cuando son tratados con ambrisenat, se debe considerar la posibilidad de enfermedad vena-oclusiva pulmonar.

Warfarina
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, daño hepático y elevaciones de las enzimas hepáticas potencialmente relacionadas con el tratamiento con ambrisenat (Ver Propiedades farmacodinámicas).

Uso concomitante con otros medicamentos
Los pacientes tratados con ambrisenat deben ser estrechamente vigilados al comenzar el tratamiento con ritampicina (Ver Advertencias Y Precauciones e Interacciones).
Los efectos de la administración repetida de ambrisenat (10 mg) sobre la farmacocinética de una dosis única de digoxina fueron estudiados en 15 voluntarios sanos. La administración de dosis múltiples de ambrisenat produjo leves aumentos en el ABC_{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 ambrisenat en dosis múltiples no se consideró clínicamente relevante, y por lo tanto no es necesario realizar un ajuste de dosis de Interacciones).

Los efectos de la administración de ambrisenat durante 12 días (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de 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 ABC_{0-12h} 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 leves y es poco probable que sean clínicamente relevantes (Ver Interacciones).

Concentración de hemoglobina
El uso de antagonistas de los receptores de endotelina (AREs), incluido ambrisenat, se ha asociado con una reducción en la concentración de hemoglobina y en el 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 ambrisenat, en la extensión a largo plazo de los ensayos clínicos pivoteles abiertos en fase 3. En el periodo posterior a su comercialización, se han notificado casos de anemia que requirieron transfusiones de glóbulos sanguíneos (Ver REACCIONES ADVERSAS). No se recomienda iniciar el tratamiento con ambrisenat en pacientes con anemia clínicamente significativa. Se recomienda medir los niveles de hemoglobina y/o hematocrito durante el tratamiento con ambrisenat, por ejemplo al 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 NEWAY.

Forma de administración
Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y se recomienda tragarlos enteros.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de ambrisenat en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Retención de fluidos

Se ha observado aparición de edema periférico con el tratamiento con ARES, incluido ambrisenat. La mayoría de los casos de edema periférico observados durante los estudios clínicos con ambrisenat fueron de gravedad entre leve y moderada, aunque observados aparentemente con mayor frecuencia y severidad en pacientes 65 años. El edema periférico fue notificado más frecuentemente con ambrisenat 10 mg (Ver REACCIONES ADVERSAS).

Se han notificado una dosis como post-comercialización de retención de fluidos, que ocurrieron semanas después de comenzar el tratamiento con ambrisenat y que, en algunos casos, han requerido la utilización de un diurético o la hospitalización para controlar los fluidos o insuficiencia cardíaca discompensada . Si los pacientes tienen sobrecarga de fluidos preexistente, se debe controlar clínicamente antes de comenzar el tratamiento con ambrisenat.

Si la retención de fluidos es clínicamente relevante durante el tratamiento con ambrisenat, con o sin aumento de peso asociado, se debe llevar a cabo una evaluación adicional para determinar la causa, que podría ser ambrisenat o bien una insuficiencia cardíaca subyacente, y valorar la necesidad de iniciar un tratamiento específico o de interrumpir el tratamiento con ambrisenat.

Inhibidores de la fosfodiesterasa
La administración conjunta de ambrisenat con un inhibidor de la fosfodiesterasa, como sildenafil o tadalafil (ambos sustratos del CYP3A4) en voluntarios sanos, no afectó de manera significativa la farmacocinética del inhibidor de la fosfodiesterasa ni de ambrisenat (Ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas).

Mujeres en edad fértil
El tratamiento con NEWAY no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de la prueba de embarazo previa al tratamiento sea negativo y se utilicen medidas anticonceptivas confiables. 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 ambrisenat (Ver CONTRAINDICACIONES Y Embarazo y Lactancia).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de HAP.
riesgo/beneficio en pacientes con HAP clasificados como clase funcional 1 de la OMS.
No se ha establecido la eficacia de ambrisenat en monoterapia en pacientes con HAP clasificados como clase funcional V de la OMS. Si el estado clínico empeora, se debe considerar el cambio a un tratamiento recomendado en el estado grave de la enfermedad (p. ej.: Epoprostenol).

Enfermedad Pulmonar Veno-Oclusiva
Se han notificado casos de edema pulmonar con medicamentos vasodilatadores, como ARES, como se utiliza en pacientes con enfermedad pulmonar. Consecuentemente, si los pacientes con HAP desarrollan edema pulmonar agudo cuando son tratados con ambrisenat, se debe considerar la posibilidad de enfermedad vena-oclusiva pulmonar.

Warfarina
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, daño hepático y elevaciones de las enzimas hepáticas potencialmente relacionadas con el tratamiento con ambrisenat (Ver Propiedades farmacodinámicas).

Uso concomitante con otros medicamentos
Los pacientes tratados con ambrisenat deben ser estrechamente vigilados al comenzar el tratamiento con ritampicina (Ver Advertencias Y Precauciones e Interacciones).
Los efectos de la administración repetida de ambrisenat (10 mg) sobre la farmacocinética de una dosis única de digoxina fueron estudiados en 15 voluntarios sanos. La administración de dosis múltiples de ambrisenat produjo leves aumentos en el ABC_{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 ambrisenat en dosis múltiples no se consideró clínicamente relevante, y por lo tanto no es necesario realizar un ajuste de dosis de Interacciones).

Los efectos de la administración de ambrisenat durante 12 días (10 mg una vez al día) sobre la farmacocinética de una dosis única de 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 ABC_{0-12h} 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 leves y es poco probable que sean clínicamente relevantes (Ver Interacciones).

Concentración de hemoglobina
El uso de antagonistas de los receptores de endotelina (AREs), incluido ambrisenat, se ha asociado con una reducción en la concentración de hemoglobina y en el 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 ambrisenat, en la extensión a largo plazo de los ensayos clínicos pivoteles abiertos en fase 3. En el periodo posterior a su comercialización, se han notificado casos de anemia que requirieron transfusiones de glóbulos sanguíneos (Ver REACCIONES ADVERSAS). No se recomienda iniciar el tratamiento con ambrisenat en pacientes con anemia clínicamente significativa. Se recomienda medir los niveles de hemoglobina y/o hematocrito durante el tratamiento con ambrisenat, por ejemplo al 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