

KISA ÜRÜN BİLGİSİ



Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OPSYNVİ 10 mg/40 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet 10 mg masitentan ve 40 mg tadalafil içerir.

Yardımcı maddeler:

Her film kaplı tablet

Laktoz (monohidrat olarak) 250,86 mg, sodyum nişasta glikolat (30,40 mg) ve sodyum lauril sülfat (1,5 mg) içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir tarafında "MT" ve diğer tarafında "1040" basılmış, oval şekilli, beyaz ila beyaza yakın renkte film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonu (PAH)

OPSYNVİ, idiyopatik, kalıtsal ya da bağ doku hastalığı veya konjenital kalp hastalığı ile ilişkili olan DSÖ fonksiyonel sınıfı (FS) II veya III hastalarda morbiditeyi azaltmak için uzun süreli PAH (Dünya Sağlık Örgütü [DSÖ] Grup 1) tedavisinde endikedir.

OPSYNVİ, halen ayrı tabletler olarak stabil masitentan 10 mg ve tadalafil 40 mg (20 mg x 2) dozları ile eşzamanlı olarak tedavi edilmekte olan hastalarda kullanılmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

OPSYNVİ tedavisi yalnızca PAH tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.



Halen bireysel bileşenler olarak stabil masitentan 10 mg ve tadalafil 40 mg (20 mg x 2) dozları ile eşzamanlı olarak tedavi edilen hastalar OPSYNVİ'ye geçirilebilir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

OPSYNVİ aç karnına veya yemekle birlikte günde bir kez oral yolla alınır.

Bir OPSYNVİ dozunun alınması unutulursa, hasta hatırladığı anda tableti almalıdır. Aksi takdirde hastaya bu dozu almaması ve bir sonraki dozu normal zamanında alması söylenmelidir. Hastaya, unutulan bir dozu telafi etmek için aynı gün 2 doz almaması hatırlatılmalıdır.

Uygulama şekli:

Film kaplı tabletler kırılmadan, bütün halde yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

OPSYNVİ'nin şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Diyalize giren hastalarda masitentan kullanımına ilişkin deneyim yoktur ve bu nedenle bu popülasyonda OPSYNVİ kullanımı önerilmemektedir.

OPSYNVİ yalnızca, günde bir kez 10 mg masitentan ve 40 mg tadalafil dozunu tolere eden hafif veya orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalar için önerilmektedir.

Orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastaların OPSYNVİ tedavisi sırasında hipotansiyon ve anemi yaşama riski daha yüksek olabilir. Bu nedenle, kan basıncı ve hemoglobin düzeylerinin izlenmesi düşünülmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

OPSYNVİ'nin orta dereceli veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir. OPSYNVİ yüksek aminotransferaz düzeyleri ($>3 \times \text{NÜS}$) olan hastalarda başlatılmamalıdır.

OPSYNVİ başlatılmadan önce karaciğer enzim testleri yapılmalıdır. Daha sonra, tedavinin ilk yılında aylık test yapılması önerilmektedir. Testler daha sonra klinik açıdan endike olduğunda tedavi sırasında daha az sıklıkla tekrarlanabilir (bkz. Bölüm 4.4).

OPSYNVİ yalnızca, reçeteyi yazan hekimin dikkatli bir bireysel yarar/risk değerlendirmesinin ardından, bireysel bileşenler olarak günde bir kez stabil 10 mg masitentan ve 40 mg tadalafil dozlarını tolere eden hafif karaciğer yetmezliği olan hastalar için önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).



Pediyatrik popülasyon:

OPSYNVİ'nin 18 yaş altındaki çocuklar ve adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. 75 yaş üzeri hastalarda masitentan veya tadalafil ile klinik deneyim sınırlıdır ve bu nedenle OPSYNVİ bu popülasyonda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde (masitentan ve/veya tadalafil) veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Son 90 gün içerisinde geçirilmiş akut miyokard enfarktüsü
- OPSYNVİ gebe bir kadına uygulandığında fetüse zarar verebilir. OPSYNVİ gebelerde kontrendikedir. Masitentanın hayvanlara uygulandığında teratojenik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. OPSYNVİ gebelik sırasında kullanılıyorsa, fetüse yönelik potansiyel risk konusunda hastaya bilgi verilmelidir (bkz. Bölüm 4.4. ve 4.6).
- Güvenilir bir doğum kontrolü kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).
- Emzirme (bkz. Bölüm 4.6).
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar (siroz eşlik eden veya etmeyen) (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).
- Hepatik aminotransferazların (aspartat aminotransferaz (AST) ve/veya alanin aminotransferaz (ALT) $> 3 \times \text{NÜS}$) temel değerleri (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).
- Şiddetli hipotansiyon ($<90/50$ mm Hg).
- Klinik çalışmalarda tadalafilin nitratların hipotansif etkilerini artırdığı gösterilmiştir. Bu etkinin nitrat türevleri ve tadalafil birlikte kullanıldığında nitrik oksit/siklik guanozin monofosfat (cGMP) yolağına etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle düzenli ve/veya aralıklı olarak herhangi bir organik nitrat formunu (ör. oral, dil altı, transdermal, inhalasyon yoluyla) kullanan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).
- PDE5 inhibitörlerine önceki maruziyetle bağlantılı olup olmadığına bakılmaksızın, daha önce bir gözünde arteritik olmayan anterior iskemik optik nöropati (NAION) atağı geçirmiş hastalar (bkz. Bölüm 4.4).
- OPSYNVİ dahil olmak üzere fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörleri içeren ilaçların guanilat siklaz stimülatörleri ile birlikte uygulanması potansiyel olarak yaşamı tehdit eden semptomatik hipotansiyon veya senkop ataklarına yol açabileceği için, riociguat gibi guanilat siklaz stimülatörleri ile tedavi edilen hastalar.

4.4 Özel uyarılar ve kullanım önlemleri

Genel

OPSYNVİ masitentan ve tadalafil içerdiği için, her bir bileşenle ilişkili özel uyarılar ve kullanım önlemleri dikkate alınmalıdır.



Kardiovasküler

A DUE çalışmasının çift kör bölümünde, 65 yaş ve üzeri 20 hastadan 4'ünde OPSYNVİ ile tedaviye başladıktan sonraki bir ay içerisinde kalp yetmezliği olayları rapor edilmiştir. Dört hastanın hiçbirisi daha önce PAH hastalığına özgü ilaçlarla tedavi edilmemiştir. Dört hastanın ikisinde bu olaylar OPSYNVİ tedavisi devam ederken düzelmiştir. Diğer ikisinde ise, yeni konulan Pulmoner veno-oklüzif hastalık tanısı diğer advers olay (çalışma protokolüne göre dışlayıcı ve anemidir) nedeniyle OPSYNVİ tedavisi kesilmiştir. *Pulmoner veno-oklüzif hastalık*

Veno-oklüzif hastalığı olan hastalara tadalafil uygulamasına ilişkin klinik veri bulunmadığı için, bu tür hastalarda OPSYNVİ kullanımı önerilmemektedir. Vazodilatörlerin (ağırlıklı olarak prostasiklinler) pulmoner veno-oklüzif hastalığı olan hastalarda kullanılması sonucunda pulmoner ödem olguları bildirilmiştir. Bu nedenle, pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarına OPSYNVİ uygulandığında pulmoner ödem belirtileri ortaya çıkarsa pulmoner veno-oklüzif hastalık olasılığı değerlendirilmelidir.

Tadalafil

Hekimler, OPSYNVİ alımını takiben nitrogliserin gerektiren anjinal göğüs ağrısı yaşamaları durumunda uygun eylemi hastalarla görüşmelidir. OPSYNVİ almış, yaşamı tehdit eden bir durum için nitrat uygulamasının tıbbi açıdan gerekli görüldüğü böyle bir hastada nitrat uygulaması düşünülmeden önce, son OPSYNVİ dozundan sonra en az 48 saat geçmiş olmalıdır. Bu gibi durumlarda, nitratlar yine de yalnızca uygun hemodinamik izleme ile yakın tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır. Bu nedenle, OPSYNVİ aldıktan sonra anjinal göğüs ağrısı yaşayan hastalar derhal tıbbi yardım almalıdır.

Diğer PDE5 inhibitörlerinde olduğu gibi, tadalafil, kan basıncında geçici azalmalara neden olabilen hafif sistemik vazodilatör özelliklere sahiptir. Bu etki çoğu hastada kayda değer olmasa da, OPSYNVİ reçete etmeden önce, hekimler, altta yatan kardiyovasküler hastalığı olan hastalarının bu tür vazodilatör etkilerden olumsuz etkilenip etkilenmeyeceğini dikkatlice değerlendirmelidir. Otonom kan basıncı kontrolü şiddetli biçimde bozulmuş hastalar, PDE5 inhibitörleri dahil olmak üzere vazodilatörlerin etkilerine özellikle duyarlı olabilir.

Sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu (ör. aort stenozu ve idiyopatik hipertrofik subaortik stenoz) olan hastalar, PDE5 inhibitörleri dahil olmak üzere vazodilatörlerin etkisine duyarlı olabilir.

Aşağıdaki kardiyovasküler hastalığı olan hasta grupları tadalafil PAH klinik çalışmalarına dahil edilmemiştir:

- Klinik açıdan anlamlı aort ve mitral kapak hastalığı olan hastalar
- Perikardiyal konstriksiyonu olan hastalar
- Kısıtlayıcı veya konjestif kardiyomiopatisi olan hastalar
- Anlamlı sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalar
- Yaşamı tehdit eden aritmileri olan hastalar
- Semptomatik koroner arter hastalığı olan hastalar
- Hipotansiyonu (< 90/50 mm Hg) veya kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalar



Kulak/burun/böğaz

Tadalafil

Azalan veya Ani İşitme Kaybı

Hekimler, ani işitme azalması veya kaybı olması durumunda hastalara derhal tıbbi yardım almalarını öğütlemelidir. Kulak çınlaması ve baş dönmesinin eşlik edebileceği bu olaylar, tadalafil dahil olmak üzere PDE5 inhibitörlerinin alımıyla zamansal ilişkili olarak bildirilmiştir. Bu olayların doğrudan PDE5 inhibitörlerinin kullanımına mı yoksa diğer faktörlere mi bağlı olduğunu belirlemek mümkün değildir (bkz. Bölüm 4.8).

Gastrointestinal

OPSYNVİ laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemleri olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Hematolojik

Şiddetli anemisi olan hastalarda OPSYNVİ başlatılması önerilmemektedir. Hemogloblin konsantrasyonlarının tedaviye başlamadan önce, bir ay sonra tekrar ve sonrasında klinik açıdan endike olduğunda periyodik olarak ölçülmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.8).

Masitentan

Diğer endotelin reseptör antagonistlerinde (ERA) olduğu gibi, masitentan tedavisi de hemogloblin konsantrasyonunda bir azalma ile ilişkili bulunmuştur. Hemogloblin konsantrasyonundaki masitentan ile ilişkili azalmalar erken meydana gelmiş, progresif olmayıp, tedavinin 12 haftasından önce stabilize olmuş ve kronik tedavi süresince stabil kalmıştır. Masitentan ve diğer ERA'lar ile transfüzyon gerektiren anemi olguları bildirilmiştir.

Hepatik/Biliyer/Pankreatik

Sirozun eşlik ettiği veya etmediği şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf C) olan ya da normalin üst sınırının 3 katından fazla ($> 3 \times \text{NÜS}$) klinik olarak anlamlı düzeyde yükselmiş hepatik aminotransferazları olan hastalarda OPSYNVİ başlatılmamalıdır. Orta dereceli ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda OPSYNVİ önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2).

OPSYNVİ için yapılan A DUE faz 3 klinik çalışması, bilinen ciddi karaciğer yetmezliği olan hastaları (son dönem karaciğer hastalığı skoru modeli ≥ 19 olarak tanımlanmıştır) hariç tutmuştur.

OPSYNVİ tedavisi başlatılmadan önce karaciğer enzim testleri yapılmalıdır. Daha sonra, tedavinin ilk yılında aylık test yapılması önerilmektedir. Testler daha sonra klinik açıdan endike olduğunda tedavi sırasında daha az sıklıkla tekrarlanabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Açıklanamayan, klinik açıdan anlamlı aminotransferaz artışları meydana gelirse ya da bu artışlara bilirubin düzeyinde $>2 \times \text{NÜS}$ artış veya klinik karaciğer hasarı semptomları (ör. sarılık) eşlik



ederse OPSYNVİ tedavisi kesilmelidir. Hepatik enzim düzeyleri klinik karaciğer hasarı semptomları yaşamamış hastalardaki normal aralığa geri döndükten sonra OPSYNVİ tedavisinin yeniden başlatılması düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.8).

Masitentan

Karaciğer aminotransferazlarındaki (AST, ALT) artışlar, pulmoner arteriyel hipertansiyon ve ERA'lar ile ilişkili bulunmuştur. Masitentan ile yürütülen uzun dönemli çift-kör, plasebo kontrollü bir Faz III sonuç çalışmasında, ALT düzeyinde normalin üst sınırının (NÜS) >3 katı bir artış insidansı, 10 mg grubunda %3,4'e kıyasla plasebo grubunda %1,6 olarak kaydedilmiştir. Aminotransferaz düzeylerinde >8 x NÜS artış insidansı, masitentan 10 mg grubunda %2,1'e kıyasla plasebo grubunda %0,4 olarak kaydedilmiştir. Masitentan kullanımı ile pazarlama sonrası karaciğer hasarı olguları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

İzleme ve laboratuvar testleri

Hematolojik

Hemoglobin konsantrasyonlarının tedaviye başlamadan önce, bir ay sonra tekrar ve sonrasında klinik açıdan endike olduğunda periyodik olarak ölçülmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Hepatik/Biliyer/Pankreatik

OPSYNVİ tedavisi başlatılmadan önce ve sonrasında tedavinin birinci yılı boyunca aylık aralıklarla karaciğer enzim testleri yapılmalıdır. Testler daha sonra klinik açıdan endike olduğunda tedavi sırasında daha az sıklıkla tekrarlanabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Oftalmolojik

Tadalafil

Hekimler, bir veya her iki gözde ani görme kaybı olması durumunda hastalara derhal tıbbi yardım almalarını öğütlemelidir. Böyle bir olay, tüm PDE5 inhibitörlerinin kullanımıyla zamansal ilişkide pazarlama sonrası nadiren bildirilmiş olan kalıcı görme kaybı dahil olmak üzere görmede azalmanın bir nedeni olan arteritik olmayan anterior iskemik optik nöropatinin (NAION) bir belirtisi olabilir. Erektile disfonksiyonu olan erkeklerde gözlemsel verilerin analizleri, epizodik PDE5 inhibitörü kullanımından sonraki 1 ila 4 gün içinde akut NAION riskinin arttığını düşündürmüştür. Hekimler ayrıca, bir gözünde NAION yaşamış olan kişilerde artan NAION riskini, bu kişilerin PDE5 inhibitörleri gibi vazodilatörlerin kullanımından olumsuz etkilenip etkilenmeyeceği dahil olmak üzere hastalarla görüşmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

NAION riski bulunan hastaların, bu durum gelişmeden önce anormal optik diskleri (ör. kalabalık disk) olabileceğine ilişkin kanıtlar mevcuttur. Hekimler genel NAION riskinden endişe duyuyorsa, bu endişeleri bir oftalmolog ile görüşmeyi düşünmelidir.

Retinitis pigmentosa dahil, bilinen kalıtsal dejeneratif retina bozuklukları olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir ve bu hastalarda kullanım önerilmemektedir.



Özellikle yaşlı, kan viskozitesi artmış hastalarda retinal ven oklüzyonu riski artmaktadır.

Yapılan hayvan çalışmalarında, tadalafilin hafif oküler ve dermal iritasyona neden olduğu görülmüştür.

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Tadalafile maruziyette artış (AUC), sınırlı klinik deneyim ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda diyalizle tadalafil klirensini etkileme yeteneğinin olmaması nedeniyle, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara OPSYNVİ uygulanması önerilmemektedir. Diyalize giren hastalarda masitentan kullanımına ilişkin deneyim yoktur ve bu nedenle bu popülasyonda OPSYNVİ önerilmemektedir.

Orta dereceli veya şiddetli böbrek yetmezliği olan hastaların masitentan tedavisi sırasında hipotansiyon ve anemi yaşama riski daha yüksek olabilir. Bu nedenle, orta dereceli böbrek yetmezliği olan kan basıncı ve hemoglobin düzeylerinin izlenmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Üreme Sağlığı: Kadın ve Erkek Potansiyeli

- *Üreme yeteneği/Fertilite*

OPSYNVİ'nin insan fertilitesi üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. OPSYNVİ'nin masitentan ve tadalafil içerdiği göz önüne alındığında, her bir bileşenle ilgili fertilitate bilgileri dikkate alınmalıdır.

Masitentan

Hayvan çalışmalarından elde edilen bulgulara göre masitentan, üreme potansiyeli olan erkeklerde fertilitayı etkileyebilir. ERA kullanan hastalarda sperm hücresi sayısında azalmalar gözlenmiştir. Diğer ERA'lar gibi masitentanın da erkeklerde spermatogenez üzerinde olumsuz etkisi olabilir. Fertilitate üzerindeki etkilerin geri döndürülebilir olup olmadığı bilinmemektedir. Erkek hastaların potansiyel fertilitate etkileri hakkında bilgilendirilmesi gerekmektedir.

Tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında, sıçanlarda veya köpeklerde testislerdeki patolojik değişiklikler (tübüler dilatasyon, tübüler dejenerasyon ve/veya tübüler atrofi ve/veya hipospermatogenez) insan maruziyetinin >18 katı meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Tadalafil

45 yaş ve üzeri bireylerle yapılan uzun süreli klinik çalışmalarda, bazı hastalarda tadalafil tedavisinin sperm konsantrasyonunu azaltabileceği gösterilmiştir ancak bunun insan fertilitesi üzerindeki klinik önemi bilinmemektedir (bkz. Bölüm 5.1).

- *Üreme fonksiyonu*

Tadalafil



PDE5 inhibitörleri ile tedavi edilen erkeklerde priapizm rapor edilmiştir. 4 saat veya daha uzun süre ereksiyon yaşayan hastaların derhal tıbbi yardım almaları gerektiği belirtilmelidir. Priapizm hemen tedavi edilmezse, penil doku hasarı ve kalıcı sertleşme kaybı meydana gelebilir.

OPSYNVI, peniste anatomik deformasyon (örneğin, eğrilik, kavernoöz fibrozis veya Peyronie hastalığı) olan hastalarda veya priapizm riskini artırabilecek durumları (örneğin, orak hücre anemi, multiple myelom veya lösemi) olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Yardımcı madde

OPSYNVI laktoz monohidrat içerir. Nadir genetik galaktoz intoleransı, total laktaz eksikliği veya glikoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi genetik sorunları olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Bu tıbbi ürün DSÖ tarafından erişkin için önerilen maksimum günlük 2 g sodyum alım miktarının %1,52'sine eşdeğer, her bir tablet başına 30,40 mg sodyum nişasta glikolat içerir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Masitentan ve tadalafilin bilinen özelliklerine dayanarak, OPSYNVI içindeki bu bireysel bileşenler arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim beklenmemektedir.

Bireysel bileşen verilerinin bilgilerine dayanarak, güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin varlığında OPSYNVI maruziyeti artabilir. OPSYNVI'nin güçlü CYP3A4 inhibitörleri (ör., itrakonazol, ketokonazol ve ritonavir) ile birlikte uygulanması önerilmez.

Bireysel bileşen verilerinin bilgilerine dayanarak, güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin varlığında OPSYNVI maruziyeti ve etkinliği azalabilir. OPSYNVI'nin güçlü CYP3A4 indükleyicileri (ör., rifampisin) ile birlikte uygulanması önerilmez.

OPSYNVI masitentan ve tadalafil içerdiği için, her bir bileşenle ilişkili etkileşimler dikkate alınmalıdır.

Masitentan

Masitentanın aktif metabolitine metabolizması, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C19'un minör katkılarıyla esas olarak CYP3A4 tarafından katalize edilir.

Klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda, masitentan ve aktif metabolitinin CYP enzimleri üzerinde anlamlı inhibe edici veya indükleyici etkisi yoktur.

Masitentan, çoklu ilaç direnci proteininin (P-gp, MDR-1) ne bir substratı ne de bir inhibitörüdür. Klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda, masitentan aktif metaboliti bir P-gp inhibitörü değildir. Klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda, masitentan ve aktif metaboliti, organik anyon taşıyıcı polipeptitler OATP1B1 ve OATP1B3'ün ne substratları ne de inhibitörleridir.

Klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda, masitentan ve aktif metaboliti, alım taşıyıcılar OCT1, OCT2, OAT1, OAT ve ilaç atım pompaları BCRP, MATE-1 ve MATE2-K inhibitörleri değildir.



Klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda, masitentan ve aktif metaboliti, hepatik safra tuzu transportunda yer alan proteinlerle, yani safra tuzu eksport pompası (BSEP) ve sodyuma bağılı taurokolat kotransport polipeptidi (NTCP) ile etkileşime girmez.

Tadalafil

Tadalafil ağırlıklı olarak sitokrom P450 (CYP) 3A4 izoformu tarafından metabolize edilir. Tablo 1’de listelenen ilaçlar, ilaç etkileşimi olgu raporlarına veya çalışmalarına ya da etkileşimin beklenen büyüklüğü ve ciddiliğine bağlı potansiyel etkileşimlere (yani, kontrendike olarak tanımlananlar) dayanmaktadır.



Masitentan

Tablo 1: Masitentan için Saptanmış veya Potansiyel İlaç-İlaç Etkileşimleri

Birlikte Uygulanan İlaç	Kanıt Kaynağı	Etki	Klinik yorum
Meme kanseri direnç proteini substrat ilaçları		Günde bir kez 10 mg masitentan, oral rosuvastatin 10 mg'ın farmakokinetiğini etkilememiştir.	Herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.
Siklosporin A	KÇ	Sağlıklı gönüllülerde, bir kombine CYP3A4 ve OATP inhibitörü olan siklosporin A günde iki kez 100 mg ile eşzamanlı tedavi, masitentan ve aktif metabolitine kararlı durum maruziyeti klinik olarak anlamlı bir ölçüde değiştirmemiştir.	Herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.
Hormonal kontraseptifler	T	Günde bir kez 10 mg masitentan, bir oral kontraseptifin (noretisteron 1 mg ve etinil estradiol 35 µg) farmakokinetiğini etkilememiştir.	Herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.
Orta Dereceli İkili veya Kombine CYP3A4 ve CYP2C9 İnhibitörleri (flukonazol)	T	Fizyolojik temelli farmakokinetik modellemeye değerlendirildiği üzere, bir orta dereceli ikili CYP3A4 ve CYP2C9 inhibitörü olan flukonazol 400 mg/gün varlığında, masitentana maruziyet CYP2C9 yavaş metabolize edicilerde yaklaşık 3,8 kat veya daha fazla artabilir. Ancak, masitentan aktif metabolitine maruziyette klinik olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiştir ve bu bulguların klinik anlamlılığı bilinmemektedir. Bu tür modellemenin belirsizlikleri dikkate alınmalıdır.	OPSYNVI, ikili inhibitörler ve orta dereceli ikili CYP3A4 ve CYP2C9 inhibitörleri (ör., flukonazol, amiodaron) ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. Masitentan hem bir orta dereceli CYP3A4 inhibitörü (ör., siprofloksasin, siklosporin, diltiazem, eritromisin, verapamil) hem CYP2C9 inhibitörü (ör., mikonazol) ile birlikte uygulandığında da dikkatli olunmalıdır.



Birlikte Uygulanan İlaç	Kanıt Kaynağı	Etki	Klinik yorum
Rifampisin	KÇ	Sağlıklı gönüllülerde, güçlü bir CYP3A4 indükleyici olan rifampisin 600 mg/gün ile eşzamanlı tedavi, masitentana kararlı durum maruziyeti (AUC) %79 oranında azaltmış, ancak aktif metabolite maruziyeti etkilememiştir. Rifampisin gibi güçlü bir CYP3A4 indükleyicinin varlığında masitentanın etkinliğinin azaldığı dikkate alınmalıdır.	OPSYNVI ile güçlü CYP3A4 indükleyicilerin kombinasyonundan kaçınılmalıdır.
Riociguat		Günde bir kez 10 mg masitentan, oral riociguat 1 mg'ın farmakokinetiğini etkilememiştir.	OPSYNVI tadalafil içerdiği için, OPSYNVI ile riociguatın birlikte uygulanması kontrendikedir.
Sildenafil	KÇ	Sağlıklı gönüllülerde kararlı durumda, günde üç kez 20 mg sildenafil maruziyet, günde bir kez 10 mg masitentan ile birlikte uygulama sırasında %15 artmıştır. Bir CYP3A4 substratı olan sildenafil, masitentanın farmakokinetiğini etkilemezken, masitentanın aktif metabolitine maruziyette %15 oranında bir azalma olmuştur. Bu değişiklikler klinik olarak anlamlı kabul edilmemektedir. PAH hastalarında yürütülen plasebo kontrollü bir çalışmada, sildenafil ile kombinasyon halinde masitentan 10 mg'ın etkinliği ve güvenliliği kanıtlanmıştır.	Herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.



Birlikte Uygulanan İlaç	Kanıt Kaynağı	Etki	Klinik yorum
Güçlü CYP3A inhibitörleri (ketokonazol)	KÇ	Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol 400 mg/gün varlığında, sağlıklı gönüllülerde masitentana maruziyet yaklaşık 2 kat artmıştır. Masitentan aktif metabolitine maruziyet %26 oranında azalmıştır. Bu değişikliklerin klinik anlamlılığı bilinmemektedir.	OPSYNVI, güçlü CYP3A4 inhibitörleri (ör., itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromisin, nefazodon, ritonavir, sakonavir) ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.
Varfarin	KÇ	25 mg varfarin alan sağlıklı gönüllülerde, günlük masitentan dozlarının S-varfarin (CYP2C9 substratı) veya R-varfarinin (CYP3A4 substratı) farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır. Masitentan, varfarinin Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) üzerindeki farmakodinamik etkisini etkilememiştir. Varfarin, masitentan ve aktif metabolitinin farmakokinetiğini etkilememiştir.	Herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Açıklama: KÇ = Klinik Çalışma; T = Teorik

Tadalafil

Tadalafil ile farmakodinamik etkileşim potansiyeli

Alkol:

Tadalafil dahil PDE5 inhibitörleri vazodilatördür ve alkolün kan basıncını düşürücü etkisini artırabilir.

Tadalafil, alkol konsantrasyonlarını etkilememiştir ve alkol, tadalafil konsantrasyonlarını etkilememiştir. Yüksek alkol dozlarında (0,7 g/kg, ortalama maksimum kan konsantrasyonu %0,08), 10 veya 20 mg tadalafil ilavesi ortalama kan basıncında istatistiksel olarak anlamlı azalmalara neden olmamıştır. Bazı hastalarda postural baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyon gözlenmiştir. Tadalafil, daha düşük dozlarda alkol (0,6 g/kg) ile birlikte uygulandığında, hipotansiyon gözlenmemiş ve tek başına alkole benzer sıklıkta baş dönmesi meydana gelmiştir.

Alfa Blokerler:

PDE5 inhibitörleri alfa blokerlerle birlikte uygulandığında dikkatli olunması önerilir. Tadalafil



dahil PDE5 inhibitörleri ve alfa-adrenerjik bloke edici ajanların her ikisi de kan basıncını düşürücü etkileri olan vazodilatörlerdir. Vazodilatörler kombinasyon halinde kullanıldığında, kan basıncı üzerinde katkısız bir etki beklenebilir. Tadalafilin doksazosin, alfuzosin veya tamsulosin ile birlikte uygulandığı klinik farmakoloji çalışmaları yapılmıştır (bkz. Bölüm 5).

Antihipertansifler:

Tadalafil dahil PDE5 inhibitörleri, hafif sistemik vazodilatörlerdir. Tadalafilin seçilmiş antihipertansif ilaçların (amlodipin, anjiyotensin II reseptör blokerleri, bendrofluazid, enalapril ve metoprolol) kan basıncını düşürücü etkilerinin güçlendirilmesi üzerindeki etkisini değerlendirmek için klinik farmakoloji çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Tadalafilin bu ajanlarla birlikte uygulanmasından sonra kan basıncında plaseboya kıyasla küçük azalmalar meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 5).

Hekimler, OPSYNVİ'nin alfa blokerlerin ve antihipertansif ilaçların kan basıncını düşürücü etkisini artırma potansiyelini hastalarla görüşmelidir (bkz. Bölüm 5).

Bazı hastalarda, PDE5 inhibitörleri ve alfa blokerlerin birlikte kullanımı, kan basıncını anlamlı ölçüde düşürebilir ve bu da semptomatik hipotansiyona (ör., bayılma) yol açabilir. Aşağıdakiler göz önünde bulundurulmalıdır:

- OPSYNVİ ile tedaviye başlamadan önce hastalar alfa bloker tedavisinde stabil olmalıdır. Tek başına alfa bloker tedavisinde hemodinamik instabilite gösteren hastalar, PDE5 inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımı ile artan semptomatik hipotansiyon riski altındadır.
- Halen optimize edilmiş bir PDE5 inhibitörü dozu almakta olan hastalarda, alfa bloker tedavisi en düşük dozda başlatılmalıdır. Alfa bloker dozundaki kademeli artış, bir PDE5 inhibitörü alırken kan basıncının daha da düşmesiyle ilişkilendirilebilir.
- PDE5 inhibitörleri ve alfa blokerlerin birlikte kullanımının güvenliliği, intravasküler volüm depleasyonu ve diğer antihipertansif ilaçlar dahil olmak üzere diğer değişkenlerden etkilenebilir.

Diğer PDE5 İnhibitörleri ile Kombinasyon:

Tadalafil ayrıca, erkek erektil disfonksiyonun tedavisi için Cialis olarak pazarlanmaktadır. OPSYNVİ ile Cialis veya diğer PDE5 inhibitörlerinin kombinasyonlarının güvenliliği ve etkinliği araştırılmamıştır. Bu nedenle, bu tür kombinasyonların kullanımı önerilmemektedir.

Nitratlar:

Herhangi bir organik nitrat formu kullanan hastalara tadalafil uygulanması kontrendikedir. Klinik farmakoloji çalışmalarında, tadalafilin nitratların hipotansif etkisini güçlendirdiği gösterilmiştir. Tadalafil almış, yaşamı tehdit eden bir durum için nitrat uygulamasının tıbbi açıdan gerekli görüldüğü bir hastada nitrat uygulaması düşünülmeden önce, son tadalafil dozundan sonra en az 48 saat geçmiş olmalıdır. Bu gibi durumlarda, nitratlar yine de yalnızca uygun hemodinamik izleme ile yakın tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 5).

Diğer ilaçların tadalafili etkileme potansiyeli

Antasitler:

Bir antasit (magnezyum hidroksit/alüminyum hidroksit) ve tadalafilin (10 mg) eşzamanlı



uygulanması, tadalafile maruziyeti (AUC) değiştirmeden tadalafilin görünür emilim oranını azaltmıştır.

Sitokrom P450 İnd kleyiciler:

 alışmalar, CYP3A4'  indükleyen ilaçların tadalafile maruziyeti azaltabileceğini göstermiştir. Rifampisin gibi güçlü CYP3A4 indükleyicileri kronik olarak alan hastalarda tadalafil kullanımı önerilmez.

Bir CYP3A4 indükleyici olan rifampisin (günlük 600 mg), tek başına tadalafil 10 mg değerlerine göre tadalafil 10 mg tek doz maruziyetini (AUC) %88 ve C_{maks} 'ı %46 oranında azaltmıştır.

Bir CYP2C9 ve CYP3A4 substratı ve orta dereceli CYP3A4, CYP2C9 ve muhtemelen CYP2C19 indükleyici olan bosentan (günde iki kez 125 mg), çoklu doz birlikte uygulamasını takiben tadalafile (günde bir kez 40 mg) sistemik maruziyeti %42 oranında ve C_{maks} 'ı %27 oranında azaltmıştır.

Spesifik etkileşimler araştırılmamış olsa da, karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital gibi diğer CYP3A4 indükleyiciler tadalafile maruziyeti muhtemelen azaltacaktır.

Sitokrom P450 İnhib t rleri:

Tadalafil ağırlıklı olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Ketokonazol, itrakonazol veya ritonavir gibi güçlü CYP3A4 inhibitörleri alan hastalarda OPSYNV  kullanımı önerilmez.  alışmalar, CYP3A4'  inhibe eden ilaçların tadalafile maruziyeti artırabileceğini göstermiştir.

Selektif ve güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol (günlük 400 mg), tek başına tadalafil 20 mg değerlerine göre tadalafil 20 mg tek doz maruziyetini (AUC) %312 oranında ve C_{maks} 'ı %22 oranında artırmıştır. Ketokonazol (günlük 200 mg), tek başına tadalafil 10 mg değerlerine göre tadalafil 10 mg tek doz maruziyetini (AUC) %107 oranında ve C_{maks} 'ı %15 oranında artırmıştır.

Spesifik etkileşimler araştırılmamış olsa da, eritromisin ve itrakonazol gibi diğer CYP3A4 inhibitörleri tadalafile maruziyeti muhtemelen artıracaktır.

H2 Antagonistleri ( r. Nizatidin):

Nizatidin uygulamasından kaynaklanan gastrik pH artışının tadalafil (10 mg) farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır.

HIV Proteaz inhibitörü:

Bir CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2D6 inhibitörü olan ritonavir (kararlı durumda günde iki kez 500 mg veya 600 mg), tek başına tadalafil 20 mg değerlerine göre tadalafil 20 mg tek doz maruziyetini (AUC) %32 oranında artırmış ve C_{maks} 'ı %30 oranında azaltmıştır. Ritonavir (günde iki kez 200 mg), tek başına 20 mg tadalafil değerlerine göre, C_{maks} 'ta herhangi bir değişiklik olmaksızın tadalafil 20 mg tek doz maruziyetini (AUC) %124 oranında artırmıştır. Spesifik etkileşimler araştırılmamış olsa da, diğer HIV proteaz inhibitörleri tadalafile maruziyeti muhtemelen artıracaktır.



Tadalafilin diğ er ilaçları etkileme potansiyeli

Aspirin:

Tadalafil (günde bir kez 10 mg ve 20 mg), aspirinin neden oldu ğ u kanama süresindeki artışı güçlendirmemiştir.

Kombine Oral Kontraseptifler:

Kararlı durumda, tadalafil (günde bir kez 40 mg), plasebo ile birlikte uygulanan oral kontraseptife göre etinilestradiol maruziyetini (AUC) %26 oranında ve C_{maks} 'ı %70 oranında artırmıştır. Tadalafilin levonorgestrel üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır.

Sitokrom P450 Substratları:

Tadalafilin sitokrom P450 (CYP) izoformları tarafından metabolize edilen ilaçların klirensinde klinik olarak anlamlı bir inhibisyona veya indüksiyona neden olması beklenmemektedir.

CYP1A2 (ör. Teofilin):

Tadalafilin (günde bir kez 10 mg), teofilinin farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır. Teofilin alan hastalara tadalafil uygulandığında, teofilin ile ilişkili kalp hızı artışında küçük bir büyüme (dakikada 3 atım) gözlenmiştir.

CYP2C9 (ör. Varfarin):

Tadalafilin (günde bir kez 10 mg ve 20 mg) S-varfarin veya R-varfarine maruziyet (AUC) üzerinde anlamlı bir etkisi olmamış ya da varfarin tarafından indüklenen protrombin zamanındaki değişiklikleri etkilememiştir.

CYP3A4 (ör. Midazolam, Lovastatin veya Bosentan):

Tadalafilin (günde bir kez 10 mg ve 20 mg) midazolam veya lovastatine maruziyet (AUC) üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır. Tadalafilin (günde bir kez 40 mg), bir CYP2C9 ve CYP3A4 substratı olan bosentan veya metabolitlerine maruziyet (AUC ve C_{maks}) üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır.

P-glikoprotein (ör. Digoksin):

Sağlıklı gönüllülerde tadalafilin (günde bir kez 40 mg) 10 gün süreyle birlikte uygulanmasının digoksinin (0,25 mg/gün) farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır.

İlaç-Gıda Etkileşimleri

OPSYNVI sağlıklı gönüllülere yüksek yağlı bir öğünle uygulandığında, gıdanın masitentan farmakokinetiği üzerinde hiçbir etkisi gözlenmemiş ve tadalafil için AUC değişmeden kalırken, C_{maks} %45 oranında artmıştır. Tadalafilin C_{maks} değ erindeki bu artışın klinik açıdan anlamlı oldu ğ u düşünölmemektedir.

CYP3A4 bağırsak duvarı metabolizmasının zayıf bir inhibitörü olan greyfurt suyu, tadalafil plazma düzeylerinde orta derecede artışlara neden olabilir.

OSYNVI ile bitkisel kaynaklı ürünler veya laboratuvar testleri arasında herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir.



Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar OPSYNVİ tedavisine başlamadan önce gebelik testi yaptırılmalı ve yalnızca, gebelik olmadığı doğrulandıktan, doğum kontrolüne ilişkin uygun tavsiye verildikten ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulandıktan sonra başlatılmalıdır. Kadınlar OPSYNVİ tedavisi kesildikten sonra en az 1 ay süreyle gebe kalmamalıdır. Gebeliğin erken saptanmasına olanak vermek için OPSYNVİ tedavisi sırasında her ay gebelik testi yapılması önerilmektedir.

OPSYNVİ, gebelik sırasında güvenilir bir doğum kontrolü kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontraendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Gebelik dönemi

Gebelik döneminde OPSYNVİ kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Gebelerde tadalafil kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Masitentan ile yürütülen hayvan çalışmalarında tanımlanan teratojenite nedeniyle, OPSYNVİ gebelik döneminde ya da gebe kalabilecek hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

OPSYNVİ masitentan ve tadalafil içerdiği için, her bir bileşenle ilişkili gebelik bilgileri dikkate alınmalıdır.

Masitentan

Pulmoner arteriyel hipertansiyon, hem anne hem fetüse yönelik yüksek mortalite riski nedeniyle gebelik için bir kontrendikasyondur. Masitentanın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. İnsanlar için potansiyel risk hala bilinmemektedir. Hayvan çalışmalarında, masitentan tavşanlarda ve sıçanlarda teratojenik bulunmuş, test edilen tüm doz düzeylerinde kardiyovasküler ve mandibular ark füzyon anormalliklerine neden olmuştur. Masitentan alan kadınlar fetüse zarar verme riski konusunda bilgilendirilmelidir.

OPSYNVİ tedavisi çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda yalnızca gebelik olmadığı doğrulandıktan, doğum kontrolüne ilişkin uygun tavsiye verildikten ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulandıktan sonra başlatılmalıdır. Kadınlar OPSYNVİ tedavisi kesildikten sonra en az 1 ay süreyle gebe kalmamalıdır. Gebeliğin erken saptanmasına olanak vermek için OPSYNVİ tedavisi sırasında her ay gebelik testi yapılması önerilmektedir.



Tadalafil

Gebe kadınlarda tadalafil kullanımına ilişkin yeterli ve iyi kontrollü çalışma yoktur. Sıçanlarda ve farelerde gerçekleştirilen hayvan üreme çalışmaları, fetal zarara ilişkin hiçbir kanıt ortaya koymamıştır.

Hayvan üreme çalışmaları, gebe sıçanlara veya farelere organogenez sırasında 40 mg/gün olan önerilen maksimum insan dozunun (MRHD) 9 katına varan bağlanmamış tadalafil maruziyet düzeylerinde tadalafil verildiğinde hiçbir teratojenite, embriyotoksisite veya fetotoksisite kanıtı göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon

Emzirilen çocuğa yönelik risk göz ardı edilemez. Masitentan veya tadalafil ya da metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Sıçanlarda, masitentan ve metabolitleri laktasyon sırasında süte geçmiştir. OPSYNVİ emziren kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

OPSYNVİ'nin insan fertilitesi üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir.

Erkek hayvanlarda masitentan tedavisi sonrasında testiküler tübüler atrofi gelişimi gözlemlenmiştir. ERA kullanan hastalarda sperm sayısında azalma gözlenmiştir. Masitentan diğer ERA'lar gibi, erkeklerde spermatogenezi olumsuz etkileyebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.3).

Tadalafil ile yapılan iki klinik çalışmada insanlarda fertilite bozukluğu olmadığı öne sürülmekle birlikte, bazı erkeklerde sperm konsantrasyonunda azalma görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3).

OPSYNVİ masitentan ve tadalafil içerdiği için, her bir bileşenle ilişkili fertilite bilgileri dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

OPSYNVİ'nin araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde çok az etkisi bulunmaktadır. Ancak araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilecek baş ağrısı, hipotansiyon gibi istenmeyen etkiler ortaya çıkabilir ve PAH semptomları da sizi araç ve makine kullanmaya daha az uygun hale getirebilir (bkz. Bölüm 4.8). Araç veya makine kullanmadan önce hastalar OPSYNVİ'ye nasıl reaksiyon verecekleri hakkında bilgilendirilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Çift kör A DUE çalışması verilerindeki en yaygın advers reaksiyonlar (OPSYNVİ ile tedavi edilen hastalarda meydana gelen) ödem/sıvı tutulumu (%18,4), anemi/hemoglobin azalması (%24,9) ve baş ağrısı (%15,1) olmuştur. OPSYNVİ, masitentan ve tadalafil için belirlenen advers reaksiyon terimlerine dayanarak, çift kör ve açık etiketli dönemlerin birleştirilmesiyle elde edilen verilerde, en sık görülen tedaviye bağlı ciddi advers olaylar, 3 hastada (%1,6) bildirilen bronşit, 2 hastada (%1,1) bildirilen anemi ve çarpıntı, 1 hastada (%0,5)



bildirilen migren, hipotansiyon, adetler arası kanama, ödem/sıvı tutulumu ve grip olmuştur.

Masitentan

Masitentan için güvenlik verileri, 742 PAH hastasında yürütülen 1 uzun dönemli plasebo kontrollü klinik çalışmadan elde edilmiştir. Günde bir kez 3 mg ve 10 mg masitentan dozları uygulanmıştır. Önerilen masitentan 10 mg dozu için güvenlik verileri sunulmaktadır. Bu çalışmada masitentana maruziyet 3,6 yıla varmıştır (1 yıl için N=542; 2 yıl için N=429 ve >3 yıl için N=98). Advers olaylar (AO) nedeniyle genel tedavi bırakma insidansı, masitentan 10 mg için %11 (26/242 hasta) ve plasebo için %12 (31/249 hasta) olmuştur. Bir ciddi advers olay yaşayan hastaların genel insidansı, masitentan 10 mg için %45 (109/242 hasta) ve plasebo için %55 (137/249 hasta) olmuştur.

Aşağıdaki terminolojik terimler istenmeyen etkilerin oluşumunu sınıflandırmak için kullanılmıştır: Çok yaygın (1/10); yaygın (1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (1/1.000 ila <1/100); seyrek (1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Yaygın olmayan: Anemi, eozinofili, hemorajik, lökopeni, lenfadenit, polisitemi

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Bronşit, nazofarenjit

Yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu, farenjit, influenza

Yaygın olmayan: Kulak enfeksiyonu, fronkül, viral gastroenterit, parazitik enfeksiyon, alt solunum yolu enfeksiyonu, oral herpes, aşırı bakteri üremesi, strongiloidiyaz, tonsilit, diş apsesi, trakeit

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Efor baş dönmesi, migren, nevralsi, siyatik

Kardiyak bozukluklar

Yaygın olmayan: Atriyal çarpıntı, atriyal taşikardi, birinci derece atriyoventriküler blok, sağ dal bloğu, perikardiyal efüzyon, supraventriküler taşikardi

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın olmayan: Vertigo

Göz bozuklukları

Yaygın olmayan: Katarakt, konjonktivit, lakrimasyon artışı, bulanık görme

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Abdominal ağrı, kolit, konstipasyon, bağırsak divertikülü, gıda zehirlenmesi, erozif gastrit, hemoroit, irritabl bağırsak sendromu, periodontitis, diş ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama yeri koşulları

Çok yaygın: Ödem, sıvı tutulumu¹



Yaygın olmayan: İnfluenza benzeri hastalık, kardiyak olmayan göğüs ağrısı, ani ölüm

Hepatobiliyer bozukluklar

Yaygın olmayan: Kolelitiazis, hiperbilirubinemi

İmmün sistem bozuklukları

Yaygın olmayan: İlaç aşırı duyarlılığı

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Yaygın olmayan: Artropod sokması, kontüzyon, laserasyon

Tetkikler

Yaygın olmayan: Artan alanin aminotransferaz, artan kan kreatinin, artan kan üre, azalan hematokrit, azalan hemoglobin, azalan trombosit sayısı, azalan kırmızı kan hücresi sayısı, kilo kaybı, azalan beyaz kan hücresi sayısı

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan: Hiperkalemi, hiponatremi

Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları

Yaygın olmayan: Artrit, kostokondrit, miyofasyal ağrı sendromu, kas spazmları, osteoartrit, osteokondroz, plantar fasiit, sistemik skleroz

Benign, malign veya belirtilmemiş neoplazmlar (kistler ve polipler dahil)

Yaygın olmayan: Uterus leiomyomu

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın olmayan: Anksiyete, azalmış aktivite

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Yaygın olmayan: Amenore, jinekomasti, menoraji, metroraji, over kisti, uterus servikal erozyon

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bronşiyal hiperreaktivite, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, disfoni, eforla dispne, hidrotoraks, hipoksi, burun tıkanıklığı, orofaringeal ağrı, prodüktif öksürük, solunum yetmezliği, alerjik rinit, rinore

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Alerjik dermatit, egzama, eritem, ışığa duyarlılık reaksiyonu, kaşıntı, yüz şişliği, ürtiker

Vasküler bozukluklar

Yaygın: Hipotansiyon²

Yaygın olmayan: Kızarma, hematoma, sıcak basması, ortostatik hipotansiyon, tromboflebit, varikoz ven



Seçili advers reaksiyonların açıklaması

¹Ödem/sıvı tutulumu, ERA'ların kullanımı ile ilişkili bulunmuştur ve ayrıca sağ kalp yetmezliği ve altta yatan PAH hastalığının klinik bir belirtisidir. PAH hastalarında yürütülen uzun dönemli çift-kör bir çalışmada, masitentan 10 mg ve plasebo tedavi gruplarında ödem advers olaylarının insidansı sırasıyla %21,9 ve %20,5 olmuştur. Bu, masitentan 10 mg ile 11 olay/100 hasta-yılına kıyasla plasebo ile 12,5 olay/100 hasta-yılına karşılık gelmiştir.

²Hipotansiyon, ERA'ların kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. PAH hastalarında yürütülen uzun dönemli çift-kör bir çalışmada, masitentan 10 mg ve plasebo alan hastaların sırasıyla %7 ve %4,4'ü için advers olay olarak hipotansiyon bildirilmiştir. Bu, masitentan 10 mg ile 3,5 olay/100 hasta-yılına kıyasla plasebo ile 2,7 olay/100 hasta-yılına karşılık gelmiştir.

Tadalafil

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Dünya çapında yürütülen klinik çalışmalar sırasında 402 PAH hastasına tadalafil uygulanmıştır. Tadalafil çalışmalarında toplam 266 hasta en az 182 gün ve 110 hasta en az 360 gün tedavi edilmiştir. Advers olaylar (AO) 40 mg tadalafil alan hastalarda daha yüksek insidansla bildirilmiştir; bununla birlikte, PAH'ın kötüleşmesiyle ilgili olaylar dışındaki advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakma oranı tadalafil tedavi grubunda (%3,8) ve plasebo grubunda (%4,9) benzer bulunmuştur.

Aşağıdaki terminolojik terimler istenmeyen etkilerin oluşumunu sınıflandırmak için kullanılmıştır: Çok yaygın (1/10); yaygın (1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (1/1.000 ila <1/100); seyrek (1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).



Advers olay	Sıklık
Baş ağrısı	Çok yaygın
Kas ağrısı	
Nazofarenjit	
Ciltte kızarma	
Solunum Yolu Enfeksiyonu (Üst ve Alt)	
Ekstremitede Ağrı	
Diyare	
Bulantı	
Sırt Ağrısı	
Dispepsi	
Nazal Konjesyon (sinüs konjesyonu dahil)	Yaygın
Göğüs Ağrısı	
Dispne	
Yorgunluk	
Kusma	
Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu	
Bronşit	
Gastroözofageal Reflü Hastalığı	
Ödem	
Döküntü	
Konstipasyon	
Sıcak Basması	
Uykusuzluk	
Menoraji (artan uterus kanaması dahil) ^a	
Kas-iskelet Sertliği	
Kardiyak Olmayan Göğüs Ağrısı	
İdrar Yolu Enfeksiyonu	
Abdominal rahatsızlık hissi	
Abdominal ağrı	
Abdominal ağrı alt	
Abdominal ağrı üst	
Sinüzit	
Kas Spazmları	
Bulanık Görme	

^a Menoraji, metroraji veya menometroraji gibi anormal/aşırı menstrüel kanama durumlarının bildirimlerini içeren MedDRA dışı klinik terim.



Kan ve lenfatik bozukluklar

Yaygın olmayan: Artan uluslararası normalleştirilmiş oran artışı

Bir bütün olarak vücut

Yaygın olmayan: Titreme, herpes zoster, onikomikoz, ağrı

Sindirim

Yaygın olmayan: Abdominal rahatsızlık hissi, abdominal ağrı (alt ve üst), gastrit, mide rahatsızlığı

Metabolik ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan: Hiperkolesterolemi

Kas-iskelet

Yaygın olmayan: Artralji, eklem burkulması, ekstremitelerde rahatsızlık/ağrı

Sinir

Yaygın olmayan: Hipestezi, parestezi

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın olmayan: Depresyon

Oftalmolojik

Yaygın olmayan: Lakrimasyon artışı, göz kapağı ödemi/şişliği

Otolojik

Yaygın olmayan: Vertigo

Solunum

Yaygın olmayan: Alt solunum yolu enfeksiyonu, faringolaringeal ağrı, rinit

Üreme sistemi

Yaygın olmayan: Vajinal hemoraji

Plasebo kontrollü çalışmada, bir hasta (10 mg tadalafil alan) renk görmede değişiklikler bildirmiştir. Uzun dönemli uzatma çalışmasında, hiçbir hasta renk görmede değişiklik bildirmemiştir.

Laboratuvar anomalileri: Hematolojik, klinik kimya ve diğer kantitatif veriler

Masitentan**Hemoglobin**

PAH hastalarında yürütülen çift-kör bir çalışmada, masitentan 10 mg hemoglobinde plaseboya kıyasla ortalama 1 g/dL azalma ile ilişkili bulunmuştur. Masitentan 10 mg ile tedavi edilen hastaların %8,7'sinde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %3,4'ünde hemoglobin konsantrasyonunda 10 g/dL altına bir azalma bildirilmiştir. Masitentan ile ilişkili hemoglobin konsantrasyonundaki azalmalar erken dönemde meydana gelmiş, ilerleyici olmamış, tedavinin 12.



haftasından önce stabilize olmuş ve kronik tedavi süresince de stabil kalmıştır. Diğer ERA'ların uygulanmasını takiben hemoglobin konsantrasyonunda azalmalar gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer aminotransferazları

PAH hastalarında yürütülen çift-kör bir çalışmada, $>3 \times \text{NÜS}$ aminotransferaz (ALT/AST) artışları insidansı masitentan 10 mg ile %3,4 ve plasebo ile %4,5 olarak kaydedilmiştir. Masitentan 10 mg alan hastaların %2,5'ine kıyasla plasebo alan hastaların %2'sinde $>5 \times \text{NÜS}$ artışlar meydana gelmiştir. $>8 \times \text{NÜS}$ aminotransferaz (ALT/AST) artışları insidansı, OPSYNVİ 10 mg grubunda %2,1'e kıyasla plasebo grubunda %0,4 olarak kaydedilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Masitentan kullanımı ile karaciğer aminotransferazları (ALT, AST) artışları ve karaciğer hasarı bildirilmiştir. Çoğu olguda alternatif nedenler (kalp yetmezliği, hepatik konjesyon, otoimmün hepatit) belirlenebilmiştir. Endotelin reseptör antagonistleri, aminotransferaz artışları, hepatotoksisite ve karaciğer yetmezliği olguları ile ilişkili bulunmuştur.

Pazarlama sonrası bildirilen advers reaksiyonlar

Klinik çalışmalarda belirlenen advers olaylara ek olarak, pazarlama sonrası deneyim sırasında aşağıdaki advers olaylar belirlenmiştir. Bu olaylar bilinmeyen büyüklükteki bir popülasyondan gönüllü olarak bildirildiğinden, sıklık tahminleri yapılamaz.

Masitentan

Gastrointestinal bozukluklar

Bilinmiyor: Karaciğer aminotransferazları (ALT, AST) artışları, karaciğer hasarı

Genel bozukluklar ve uygulama yeri koşulları

Bilinmiyor: ödem/sıvı tutulumu

İmmün sistem bozuklukları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anjiyoödem, kaşıntı ve döküntü)

Üreme sistemi ve meme rahatsızlıkları

Bilinmiyor: Artan rahim kanaması

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Burun tıkanıklığı

Tadalafil

Bir bütün olarak vücut

Bilinmiyor: Döküntü, ürtiker, yüzde ödem, Stevens-Johnson sendromu ve ekzfoliyatif dermatit dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları



Kardiyovasküler ve serebrovasküler

Bilinmiyor: Miyokard enfarktüsü, ani kardiyak ölüm, kararsız angina pectoris, ventriküler aritmi, inme, geçici iskemik ataklar, göğüs ağrısı, palpasyonlar ve taşikardi dahil ciddi kardiyovasküler olaylar, hipotansiyon (halen antihipertansif ilaçlar almakta olan hastalara tadalafil verildiğinde daha sık bildirilmiştir), hipertansiyon ve senkop

Gastrointestinal bozukluklar

Bilinmiyor: Abdominal ağrı ve gastroözofageal reflü

Sinir sistemi bozuklukları

Bilinmiyor: Migren, geçici global amnezi

Otolojik

Bilinmiyor: Tadalafil dahil olmak üzere PDE5 inhibitörlerinin kullanımıyla zamansal ilişkili olarak pazarlama sonrası ani işitme azalması veya kaybı olguları bildirilmiştir. Birçok olguda, tıbbi takip bilgileri sınırlı kalmıştır.

Solunum sistemi

Bilinmiyor: Epistaksis (burun kanaması)

Deri ve deri altı dokuları

Bilinmiyor: Hiperhidroz (terleme)

Özel duyumlar

Bilinmiyor: Bulanık görme, arteritik olmayan anterior iskemik optik nöropati, retinal ven oklüzyonu, görme alanı defekti

Ürogenital

Bilinmiyor: Priapizm, uzun süreli ereksiyon

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Pediyatrik popülasyon**

OPSYNVI'nin 18 yaş altındaki çocuklar ve adolesanlardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon

65 yaş üzeri hastalarda OPSYNVI kullanımına ilişkin klinik deneyim bulunmamaktadır. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda masitentan ve tadalafil için yürütülen klinik çalışmalarda, hastaların sırasıyla %14 ve %28'inin ≥ 65 yaşında olduğu kaydedilmiştir. 75 yaş üzeri hastalarda masitentan veya tadalafil ile klinik deneyim sınırlıdır ve bu nedenle OPSYNVI bu popülasyonda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye



Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda OPSYNVİ ile akut doz aşımına ilişkin herhangi bir deneyim yoktur. OPSYNVİ ile doz aşımı durumunda, gerektiği şekilde standart destekleyici önlemler alınmalıdır. Masitentanın proteinlere yüksek oranda bağlanması nedeniyle diyalizin etkili olması olası değildir.

Tedavi

Masitentan

Masitentan sağlıklı gönüllülere 600 mg'a kadar tek doz olarak uygulanmıştır. Baş ağrısı, bulantı ve kusma gibi advers olaylar gözlenmiştir.

Tadalafil

Tadalafil, sağlıklı gönüllülere 500 mg'a kadar tek doz, erektil disfonksiyonu (ED) olan hastalara 21 gün süreyle 100 mg/gün'e kadar çoklu günlük doz şeklinde verilmiştir. Advers reaksiyonlar daha düşük dozlarda görülenlere benzer bulunmuştur. Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda 40 mg üzerindeki dozlar araştırılmamıştır. Hemodiyaliz, tadalafil eliminasyonuna ihmal edilebilir düzeyde katkıda bulunmuştur (bkz. Bölüm 5.2).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antihipertansifler, pulmoner arteriyel hipertansiyon için antihipertansifler

ATC kodu: C02KX54

Etki mekanizması

OPSYNVİ, pulmoner arteriyel hipertansiyonu iyileştirmek için sinerjik etki mekanizmaları olan iki oral ajanı birleştirmektedir: Bir endotelin reseptör antagonisti olan masitentan ve bir PDE5 inhibitörü olan tadalafil. OPSYNVİ masitentan ve tadalafil içerdiği için, her bir bileşenin etki mekanizması dikkate alınmalıdır.

Masitentan

Endotelin (ET)-1 ve reseptörleri (ET_A ve ET_B), vazokonstriksiyon, fibroz, proliferasyon, hipertrofi ve enflamasyon gibi çeşitli zararlı etkilere aracılık eder. PAH gibi hastalık durumlarında, lokal ET sistemi yukarı regüle edilir ve vasküler hipertrofi ve organ hasarında rol oynar.

Masitentan, ET-1'in reseptörlerine bağlanmasını önleyen oral olarak aktif bir ikili ET_A ve ET_B reseptör antagonistidir. Masitentan, insan pulmoner arter düz kas hücrelerinde ET reseptörlerine yüksek afinite ve sürekli bağlanma gösterir ve akciğer dokusuna penetrasyonu destekleyen fizikokimyasal özelliklere sahiptir. Hayvan çalışmalarında, masitentanın akciğer dokularına



penetrasyonu, pulmoner hipertansiyon indüklenen sıçanlarda normal sıçanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

Pulmoner hipertansiyon modellerinde, masitentan sistemik kan basıncını etkilemeden ortalama pulmoner arter basıncını seçici olarak azaltmış, pulmoner arter hipertrofisini ve sağ ventrikül yeniden şekillenmesini azaltmış ve sağkalımı vehikül ile tedavi edilen sıçanlara kıyasla anlamlı ölçüde artırmıştır.

Tadalafil

Tadalafil, siklik guanozin monofosfatın (cGMP) bozunmasından sorumlu enzim olan PDE5'in güçlü ve seçici bir inhibitörüdür. Pulmoner arteriyel hipertansiyon, vasküler endotel tarafından nitrik oksit salımının bozulması ve bunun sonucunda pulmoner vasküler düz kas içindeki cGMP konsantrasyonlarının azalması ile ilişkilidir. PDE5, pulmoner vaskülatürdeki baskın fosfodiesterazdır. Tadalafil tarafından PDE5 inhibisyonu cGMP konsantrasyonlarını artırır bu da pulmoner vasküler düz kas hücrelerinin gevşemesi ve pulmoner vasküler yatağın vazodilatasyonu ile sonuçlanır.

Klinik çalışmalar

OPSYNVI masitentan ve tadalafil içerdiği için, her bir bileşenin farmakodinamik etkileri dikkate alınmalıdır.

Masitentan

Sağlıklı gönüllülerde, masitentan tek ve çoklu dozlarda plazma ET-1 konsantrasyonlarını doza bağlı olarak arttırmıştır.

Kardiyak elektrofizyoloji

Sağlıklı gönüllülerde pozitif kontrol içeren randomize, plasebo kontrollü dört yollu bir çapraz çalışmada, tekrarlanan 10 mg ve 30 mg masitentan dozlarının QTc aralığı üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır.

Tadalafil

Kan basıncı ve kalp hızı üzerindeki etkiler

Sağlıklı erkek gönüllülere uygulanan 20 mg tadalafil, plaseboya kıyasla, sırtüstü sistolik ve diyastolik kan basıncında (ortalama maksimal azalmada sırasıyla 1,6/0,8 mm Hg fark) ve ayakta sistolik ve diyastolik kan basıncında (ortalama maksimal azalmada sırasıyla 0,2/4,6 mm Hg fark) anlamlı herhangi bir farklılık oluşturmamıştır. Ayrıca, kalp hızı üzerinde de anlamlı bir etki gözlenmemiştir.

Nitratlar:

Klinik farmakoloji çalışmalarında, tadalafilin (5 ila 20 mg) nitratların hipotansif etkisini güçlendirdiği gösterilmiştir. Bu nedenle, herhangi bir nitrat formunu alan hastalarda tadalafil kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).



Antihipertansifler:

İlaç etkileşim çalışmalarında tadalafil ve bazı oral antihipertansif ilaçlar (amlodipin, enalapril, metoprolol, bendrofluazid, anjiyotensin II reseptör blokerleri) değerlendirildiğinde, tadalafil 10 mg veya 20 mg dozları bu ilaçların antihipertansif etkilerinde klinik olarak anlamlı bir artışa yol açmamıştır (bkz. Bölüm 4.5). Faz 3 klinik çalışma verilerinin analizi de antihipertansif ilaçlarla birlikte veya tek başına tadalafil alan hastalardaki advers olaylarda hiçbir farklılık göstermemiştir.

Alfa-Blokerler:

Tadalafilin seçici olmayan bir alfa bloker (doksazosin 4 mg ve 8 mg), seçici bir [1A] alfa bloker (tamsulosin 0,4 mg) ve seçici bir [1] alfa bloker (alfuzosin 10 mg) ile potansiyel hemodinamik etkileşimleri randomize, çift-kör, çapraz tasarımlı çalışmalarda incelenmiştir. Kan basıncı (KB) ve kalp hızı doz uygulamasından önce ve doz uygulamasından sonra 24 saat süreyle kaydedilmiştir. Tadalafil 20 mg, plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde yüksek olan (ortalama 9,8 mm Hg fark) ayakta sistolik kan basıncında (SKB) ortalama maksimal bir azalma oluşturarak, 8 mg doksazosinin hipotansif etkisini artırmıştır. Kan basıncı aykırı değerlerinin analizi, ayakta sistolik kan basıncı 85 mm Hg altında olan hastaların sayısının, doksazosin artı tadalafilden sonra (%28) doksazosin artı plaseboya (%6) kıyasla daha fazla olduğunu göstermiştir. Daha düşük 4 mg doksazosin dozunu araştırmak için bir başka klinik farmakoloji çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada kaydedilen değişiklikler önceki çalışmada gözlenenlerle benzer bulunmuştur. Tadalafile (günde 5 mg) eklenen doksazosin (günde 4 mg'a kadar) ile gerçekleştirilen ek bir çalışma da yanıtta bir artış ve kan basıncında bir azalmayla ilişkili semptomlar göstermiştir.

Tamsulosin alan hastalarda, tadalafil 10 mg ve 20 mg, ayakta SKB'de plaseboya benzer ortalama maksimal azalmalar oluşturmuştur (sırasıyla ortalama fark 1,7 ve 2,3 mm Hg). Tamsulosin alan hiçbir hastada ayakta SKB'de 85 mm Hg altında bir azalma olmamıştır. Tadalafile (günde 5 mg) eklenen tamsulosin (0,4 mg) ile yürütülen ek bir çalışma da benzer sonuçlar göstermiş; 37 hastadan yalnızca ikisinde tadalafil ve tamsulosin uygulamasını takiben anlamlı ölçüde düşük sistolik ve diyastolik kan basıncı kaydedilmiştir. Alfuzosin alan hastalarda, tadalafil 20 mg da SKB'de plasebodan sonrakine kıyasla anlamlı ölçüde farklı olmayan (ortalama fark 4,35 mm Hg) bir maksimal azalma oluşturmuştur. Alfuzosin alan bir hastada 85 mm Hg altında asemptomatik SKB kaydedilmiştir.

Tadalafil, tamsulosin veya alfuzosin ile birlikte uygulandığında vazodilatör advers olaylar gözlenmemiştir. Tadalafilin doksazosin ile birlikte uygulamasını takiben baş dönmesi, vertigo ve senkop bildirilmiştir.

Diğer kardiyak/hemodinamik parametreler üzerindeki etkiler

Stabil koroner arter hastalığı (KAH) ve egzersizle gösterilebilir iskemisi olan hastalarda, tadalafil 10 mg, iskemiye kadar geçen süre üzerindeki etki açısından plasebo ile eşdeğer bulunmuştur. KAH hastalarında tadalafilin miyokard perfüzyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmek için yürütülen ayrı bir çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada, tadalafil 20 mg, hem istirahat halinde hem dobutamin ile farmakolojik stres sırasında miyokard kan akışı üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir.

Tadalafil, 500 mg'a kadar dozlarda kardiyak çıkışı anlamlı ölçüde değiştirmemiş ve hastaların egzersize hemodinamik yanıtını anlamlı ölçüde etkilememiştir.



Sağlıklı gönüllülere veya erektil disfonksiyonu olan hastalara 21 gün süreyle günde bir kez 500 mg'a kadar tek dozlar ve günde bir kez 100 mg'a kadar çoklu dozlar uygulandıktan sonra, QTc aralığı dahil olmak üzere elektrokardiyografik ölçümlerde tadalafil ile ilişkili herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Tadalafilin beklenen T_{maks} değeri (2 saat) ile birincil metabolitin beklenen T_{maks} değeri (metilkatekol glukuronid, 24 saat) arasındaki süreyi kapsayan doz öncesi ve sonrası EKG'ler çekilmiştir.

18 ila 53 yaş arasındaki 90 sağlıklı erkekte yürütülen randomize, çift-kör, plasebo ve aktif (intravenöz ibutilid) kontrollü çapraz geçişli bir çalışmada, tek bir 100 mg tadalafil dozunun (önerilen dozun 2,5 katı) QT aralığı üzerindeki etkisi pik tadalafil konsantrasyonu zamanında değerlendirilmiştir. Tadalafil için QTc'de (Fridericia QT düzeltmesi) plaseboya kıyasla ortalama değişiklik 3,5 milisaniye olarak kaydedilmiştir (iki yanlı %90 GA=1,9, 5,1). Tadalafil için QTc'de (Bireysel QT düzeltmesi) plaseboya kıyasla ortalama değişiklik 2,8 milisaniye olarak kaydedilmiştir (iki yanlı %90 GA=1,2; 4,4). Bu çalışmada, kalp hızında plaseboya kıyasla 100 mg tadalafil dozu ile ilişkili ortalama artış dakikada 3,1 atım olmuştur.

Klinik farmakoloji çalışmalarında, tadalafil 10 mg ve 20 mg, kanama süresinde asetilsalisilik asit kaynaklı uzama veya protrombin zamanında varfarin kaynaklı değişiklikler üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki göstermemiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Görme üzerindeki etkiler

Tek bir 40 mg tadalafilin dozunun görme üzerindeki etkilerini değerlendirmek için yürütülen bir çalışmada, Farnsworth-Munsell 100 renk tonu testi kullanılarak renk ayırımında (mavi/yeşil) herhangi bir bozulma saptanmamıştır. Bu bulgu, tadalafilin PDE5'e kıyasla PDE6 için düşük afinitesi ile tutarlıdır (bkz. Bölüm 5.1). Ayrıca, görme keskinliği, elektroretinogramlar, göz içi basıncı veya pupillometri üzerinde hiçbir etki gözlenmemiştir. Tadalafil 10 mg veya 20 mg ile yürütülen tüm klinik çalışmalar genelinde renk görmede değişiklik bildirimleri nadir olmuştur (hastaların < %0,1'i).

Sperm özellikleri üzerindeki etkileri

Günde bir kez uygulanan tadalafil 10 mg (6 aylık bir çalışma) ve 20 mg (6 aylık ve bir 9 aylık çalışma) dozun spermatogenez üzerindeki potansiyel etkisini değerlendirmek için 45-70 yaş arası erkeklerde üç çalışma gerçekleştirilmiştir. Her 3 çalışmada da sperm morfolojisi veya sperm motilitesi üzerinde herhangi bir advers etki görülmemiştir. Tadalafil 10 mg veya 20 mg ile üreme hormonları, testosteron, luteinize edici hormon veya folikül uyarıcı hormon ortalama konsantrasyonlarında da plaseboya kıyasla anlamlı herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Altı ay süreyle alınan tadalafil 20 mg çalışmasında sperm konsantrasyonunda azalma gözlenmemiştir. Altı ay süreyle tadalafil 10 mg ve 9 ay süreyle tadalafil 20 mg çalışmasında, sonuçlar, ortalama sperm konsantrasyonunda plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir. Bunun insan fertilitesi için klinik anlamlılığı bilinmemektedir. Dokuz aylık çalışmada (n=125 [tadalafil 20 mg], n=128 [plasebo]), birkaç hastada (ancak hepsinde değil) sperm konsantrasyonundaki azalmalar, cinsel fonksiyonda tadalafile bağlı iyileşmeden kaynaklanmış olabilecek daha yüksek boşalma sıklığı ile ilişkili bulunmuştur.



Maruziyet-yanıt ilişkisi

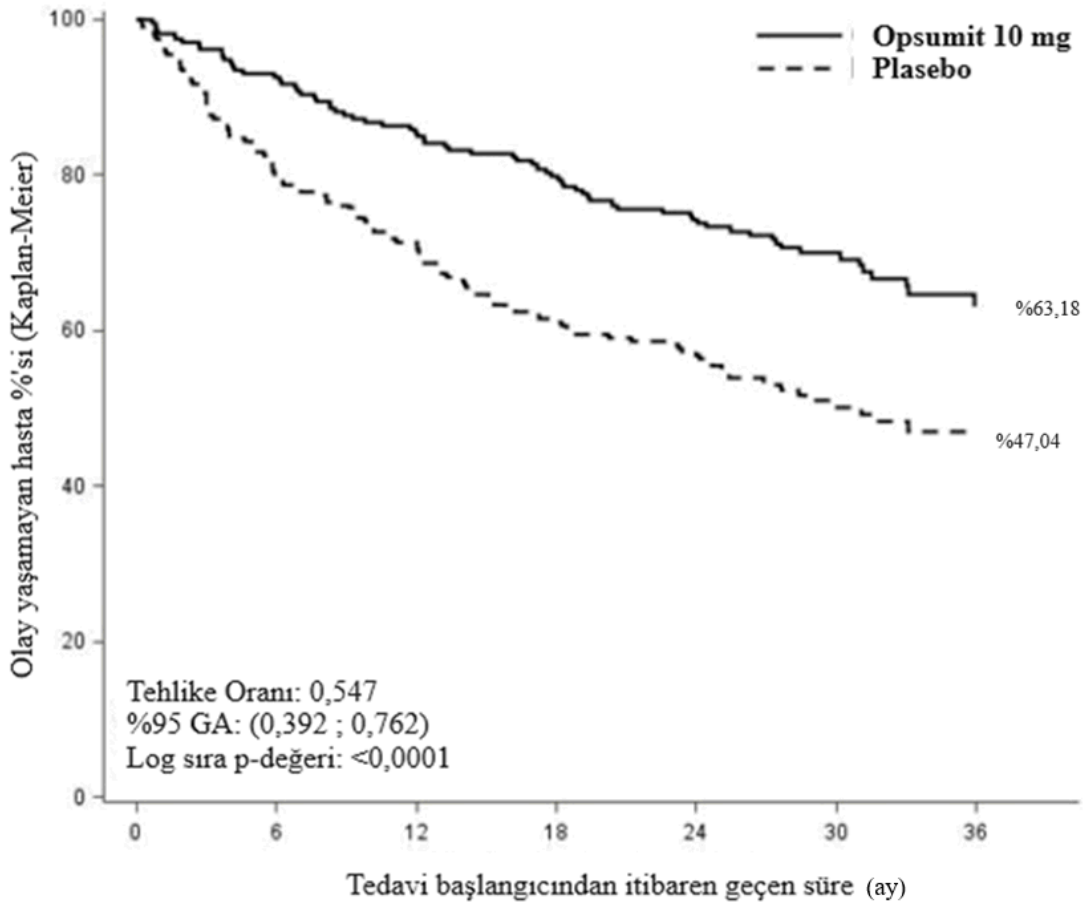
Faz 3 Çalışmada PAH hastalarında tadalafil maruziyet ve 6 dakikalık yürüme mesafesi analizi, medyan (10. ve 90. persantiller) kararlı durum tadalafil maruziyetleri varsayılarak, 20 mg ve 40 mg günlük uygulamanın 16 haftasında 6 dakikalık yürüme mesafesinde başlangıca göre 35,6 metre (30,5, 39,6 metre) ve 38,09 metrelik (33,52; 43,2 metre) model tarafından öngörülen bir artış oluşturmuştur.

Sonlanım noktaları

Masitentan

Masitentan 10 mg tedavisi, tedavi sonuna kadar bir birincil sonlanım noktası olayının meydana gelmesinde plaseboya kıyasla %45 göreceli risk azalması (tehlike oranı [TO] 0,55; %97,5 güven aralığı [GA] 0,39–0,76; log sıra p < 0,0001) ile sonuçlanmıştır. 3 yılda bir olay yaşamayan hastaların oranı, Opsumit® 10 mg grubunda %63,2'ye kıyasla plasebo grubunda %47 olup, 3 yılda %16,2 mutlak risk azalmasına karşılık gelmiştir (Şekil 1). Masitentan 10 mg dozun yararlı etkisi esas olarak diğer PAH kötüleşme olaylarında (6DYM'de sürekli kötüleşme ve PAH semptomlarının kötüleşmesi eşzamanlı varlığı ve yeni PAH tedavisi ihtiyacı) azalmaya bağlanmıştır. Tedavi etkisi erken saptanmış ve medyan 2 yıllık bir süre boyunca devam etmiştir.





Risk altındaki sayı

Opsumit 10 mg	242	208	187	171	155	91	41
Plasebo	250	188	160	135	122	64	23

Şekil 1: SERAPHIN’de Tedavinin Sonuna Kadar Birincil Sonlanım Noktası Olaylarına İlişkin Kaplan-Meier Tahminleri*

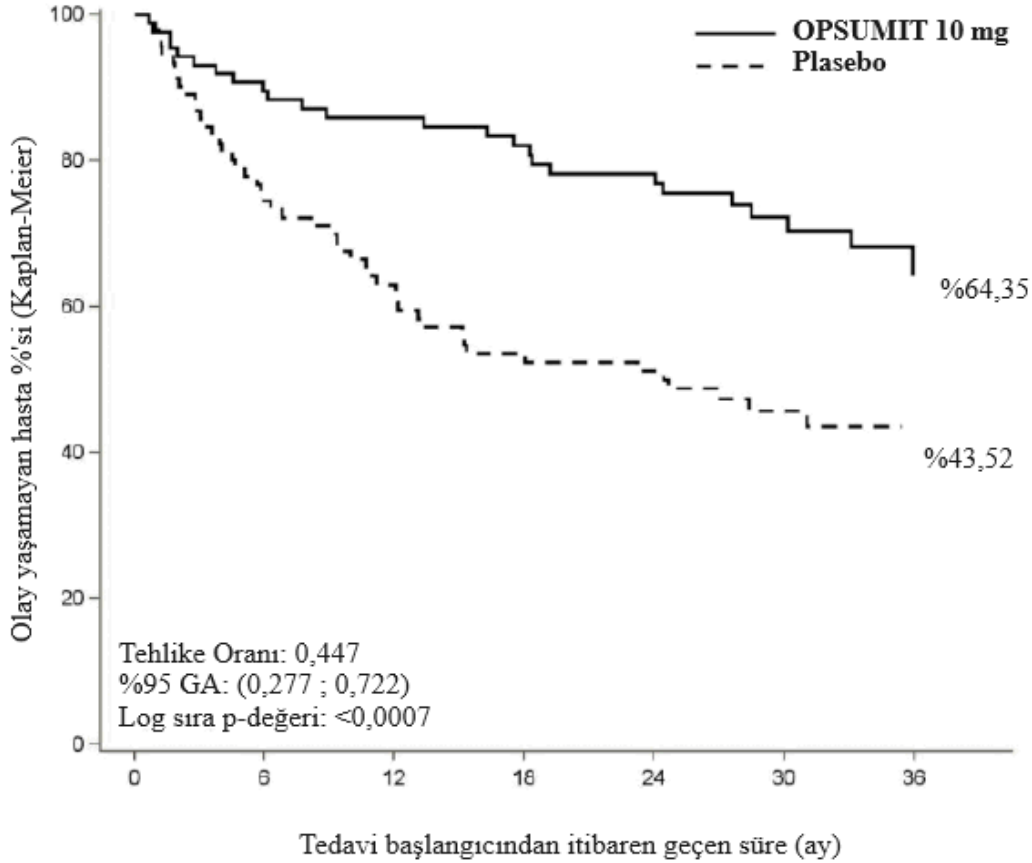
*Not: Birincil sonlanım noktasındaki tedavi yanıtı neredeyse tamamen morbidite üzerindeki bir etkiye bağlanabilir.

Tedavi sırasında, plasebo ve masitentan 10 mg doz gruplarındaki hastaların sırasıyla %46,4 ve %31,4’ü bir morbidite veya mortalite birincil sonlanım noktası olayı yaşamış; PAH’ın kötüleşmesi, plasebo (%37,2) ve masitentan 10 mg (%24,4) tedavi gruplarında en yaygın ilk olay olarak bildirilmiştir. Birincil sonlanım noktasına katkıda bulunan bildirilen diğer olaylar, ölüm (%6,8 plasebo, %6,6 masitentan 10 mg) ve i.v./s.c. prostanoid başlanması (%2,4 plasebo, %0,4 masitentan 10 mg) içermiştir.

Masitentan 10 mg dozun birincil sonlanım noktasındaki tutarlı etkinliği yaş, cinsiyet, etnik köken, coğrafi bölge, etiyoloji alt grupları genelinde, monoterapi veya bir başka PAH tedavisi ile kombinasyon halinde ve DSÖ FS ile görülmüştür.



Monoterapi olarak masitentan 10 mg tedavisi, bir birincil sonlanım noktası olayının meydana gelmesinde plaseboya kıyasla %55 göreceli risk azalması (TO 0,45; 97,5 GA 0,28-0,72; log sıra p=0,0007) ile sonuçlanmıştır. 3 yılda bir olay yaşamayan hastaların oranı, masitentan 10 mg grubunda %64,4'e kıyasla plasebo grubunda %43,5 olup, 3 yılda %20,9 mutlak risk azalmasına karşılık gelmiştir (Şekil 2).



Risk altındaki sayı							
OPSUMIT 10 mg	88	74	68	64	58	38	17
Plasebo	96	66	54	45	42	24	13

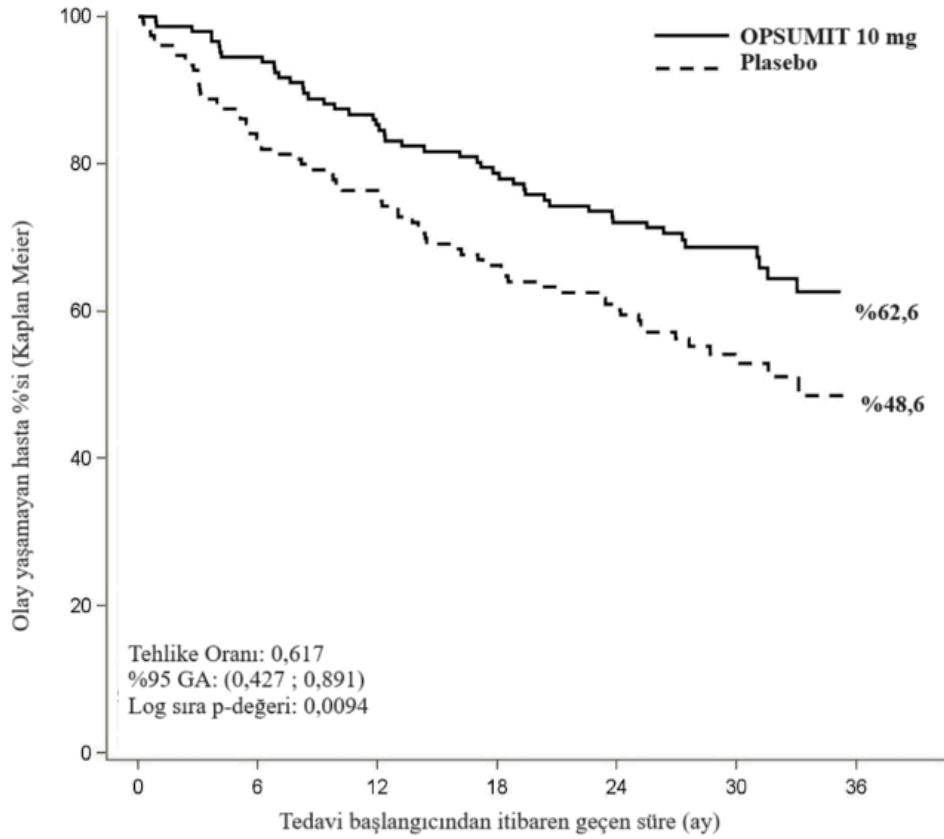
Şekil 2: Tedavinin Sonuna Kadar Birincil Sonlanım Noktası Olaylarına İlişkin Kaplan-Meier Tahminleri; SERAPHIN’de Başlangıçta Monoterapi*

*Not: Birincil sonlanım noktasındaki tedavi yanıtı neredeyse tamamen morbidite üzerindeki bir etkiye bağlanabilir.

Bir başka PAH tedavisi ile kombinasyon halinde masitentan 10 mg tedavisi, bir birincil sonlanım noktası olayının meydana gelmesinde %38 göreceli risk azalması (TO 0,62; %95 GA 0,43 0,89; log sıra p = 0,0094) ile sonuçlanmıştır. 3 yılda bir olay yaşamayan hastaların oranı, masitentan 10 mg grubunda %62,6’ya kıyasla plasebo grubunda %48,6 olup, %14 mutlak risk azalmasına karşılık



gelmiştir (Şekil 3).



Risk altındaki sayı

OPSUMIT 10 mg	154	134	119	107	97	53	24
Plasebo	154	122	106	90	80	40	10

Şekil 3: Tedavinin Sonuna Kadar Birincil Sonlanım Noktası Olaylarına İlişkin Kaplan-Meier Tahminleri; SERAPHIN’de Başlangıçta Kombinasyon PAH Tedavisi[†]

*Başlangıçta, hastalar bir fosfodiesteraz inhibitörü ya da bir inhale/oral prostanoidin stabil bir dozu ile tedavi edilmiştir.

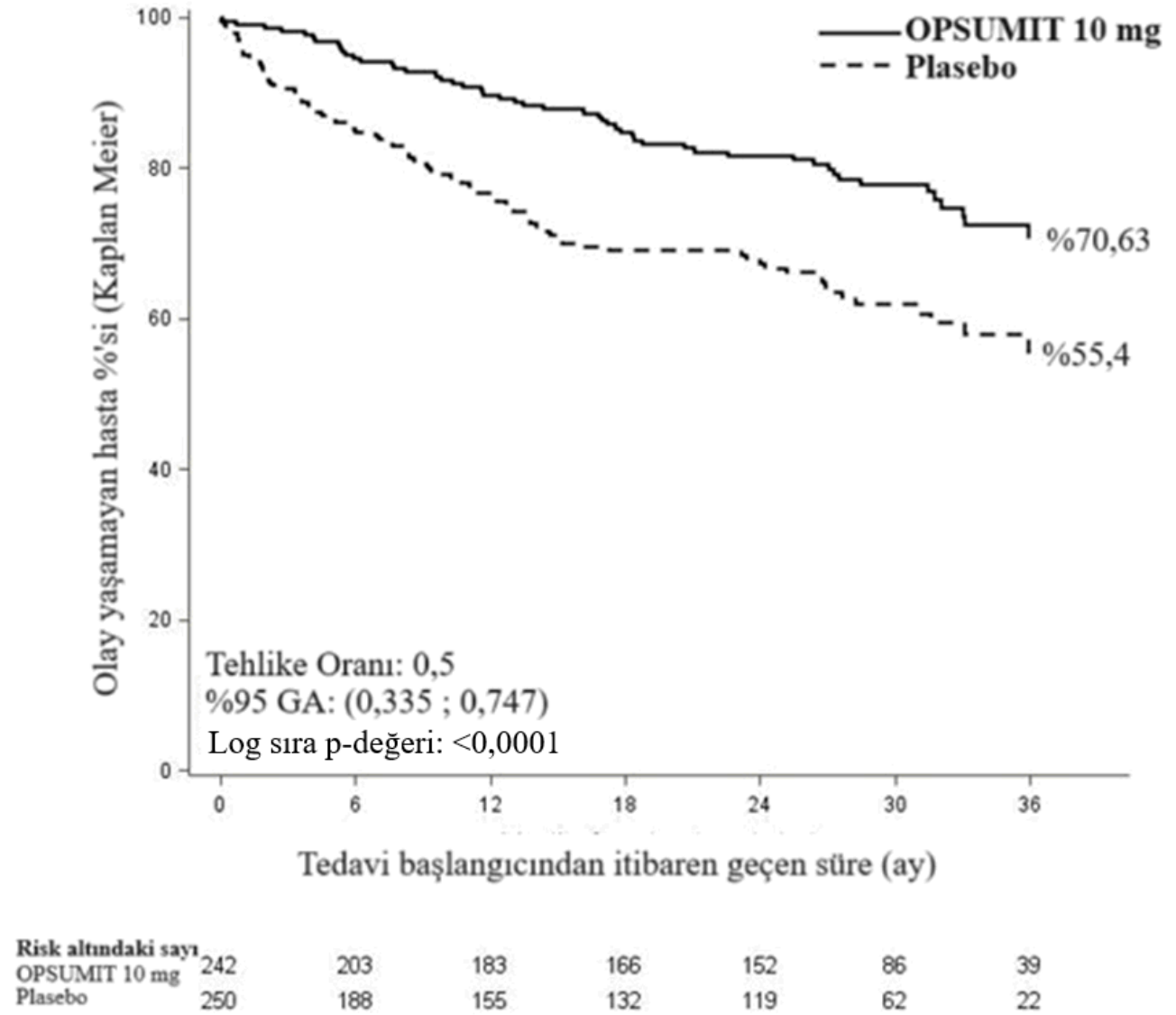
[†]Not: Birincil sonlanım noktasındaki tedavi etkisi tamamen morbidite üzerindeki bir etkiye bağlanabilir.

Masitentan 10 mg tedavisi, tedavi sonuna kadar PAH’a bağlı ölüm veya PAH nedeniyle hastaneye yatış meydana gelmesinde plaseboya kıyasla %50 göreceli risk azalması (TO 0,5; %97,5 GA 0,34-0,75; log sıra p<0,0001) ile sonuçlanmıştır. 3 yılda PAH’a bağlı ölüm veya PAH nedeniyle hastaneye yatış yaşamayan hastaların oranı, masitentan 10 mg grubunda %70,6’ya kıyasla plasebo grubunda %55,4 olup, %15,2 mutlak risk azalmasına karşılık gelmiştir (Şekil 4).

Masitentan 10 mg tedavisi, yılda daha az PAH ile ilişkili hastaneye yatış (sırasıyla, masitentan 10 mg ve plasebo ile 0,3 ve 0,7) ve tüm nedenlerle hastaneye yatışla (masitentan 10 mg ve plasebo



ile sırasıyla 0,5 ve 1) sonuçlanmıştır

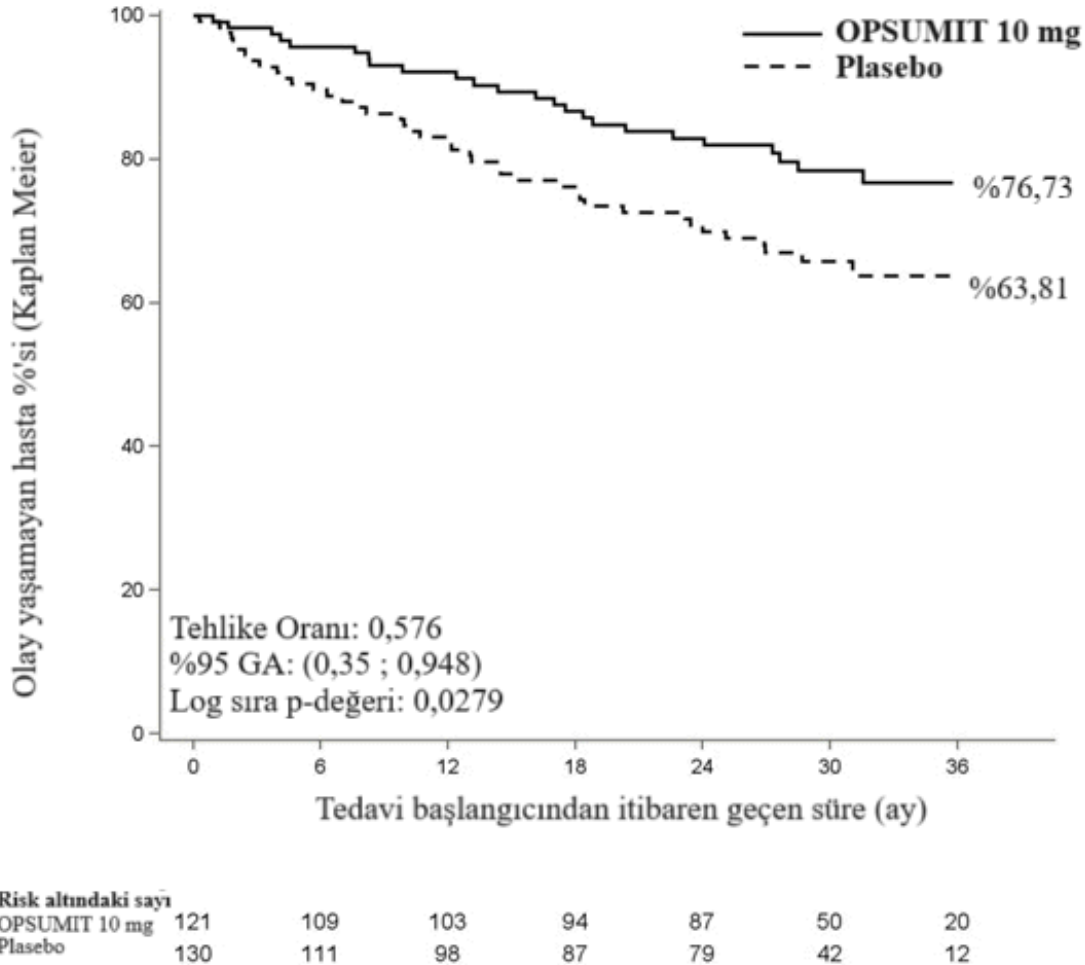


Şekil 4: SERAPHIN’de PAH’a Bağlı Ölüm veya PAH Nedeniyle Hastaneye Yatışa İlişkin Kaplan- Meier tahminleri

Masitentan 10 mg tedavisi, tedavi sonuna kadar tüm nedenlere bağlı ölüm meydana gelmesinde %36 göreceli risk azalması (TO 0,64, %97,5 GA 0,29-1,42; log sıra p=0,2037) ile sonuçlanmıştır. 3 yılda tüm nedenlere bağlı ölümlerin oranı plasebo grubunda %10,2’ye kıyasla masitentan 10 mg



grubunda %6,7 olup, %3,5 mutlak risk azalmasına karşılık gelmiştir (Şekil 5). Tedavi sonuna kadar ölüm için göreceli risk azalması %23 olmuştur (TO 0,77, %97,5 GA 0,46-1,28; log sıra p=0.2509). 3 yılda tüm nedenlere bağlı ölümlerin oranı plasebo grubunda %19,3'e kıyasla masitentan 10 mg grubunda %17,1 olup, %2,2 mutlak risk azalmasına karşılık gelmiştir.



Şekil 5: SERAPHIN’de Tedavinin Sonuna Kadar Tüm Nedenlere Bağlı Ölümlere İlişkin Kaplan- Meier Tahminleri

Semptomatik ve fonksiyonel sonlanım noktaları

Egzersiz yeteneği bir ikincil sonlanım noktası olarak değerlendirilmiştir. Masitentan 10 mg tedavisi 6. Ayda 6DYM’de 22 metrelik plaseboya göre düzeltilmiş ortalama artışla sonuçlanmıştır (%97,5 GA 3-41; p=0,0078). 6DYM’nin fonksiyonel sınıfa göre değerlendirilmesi, FS III/IV olan hastalarda başlangıç ile 6. Ay arasında 37 metrelik plaseboya göre düzeltilmiş ortalama artışla (%97,5 GA 5-69) ve FS I/II olan hastalarda 12 metrelik artışla sonuçlanmıştır (%97,5 GA 8-33). 6DYM’de masitentan ile elde edilen artış çalışma süresince korunmuştur.



Masitentan 10 mg tedavisi plaseboya kıyasla %74 daha yüksek DSÖ FS iyileşme olasılığına yol açmıştır (risk oranı 1,74; %97,5 GA 1,1–2,74; p=0,0063). Masitentan 10 mg tedavisi, 6. ayda hastaların %22'sine kıyasla plasebo ile tedavi edilen hastaların %13'ünde en az bir DSÖ FS'de bir iyileşmeye yol açmıştır.

Masitentan 10 mg, Kısa Form 36 (SF-36) anketi ile değerlendirilen yaşam kalitesini iyileştirmiştir. SF-36 anketinin fiziksel işlevsellik, fiziksel rol, bedensel ağrı, canlılık, sosyal işlevsellik, duygusal rol ve zihinsel sağlık alanları dahil olmak üzere 8 alandan 7'sinde, 6 ayda plaseboya kıyasla iyileşmeler gözlenmiştir.

Hemodinamik sonlanım noktaları

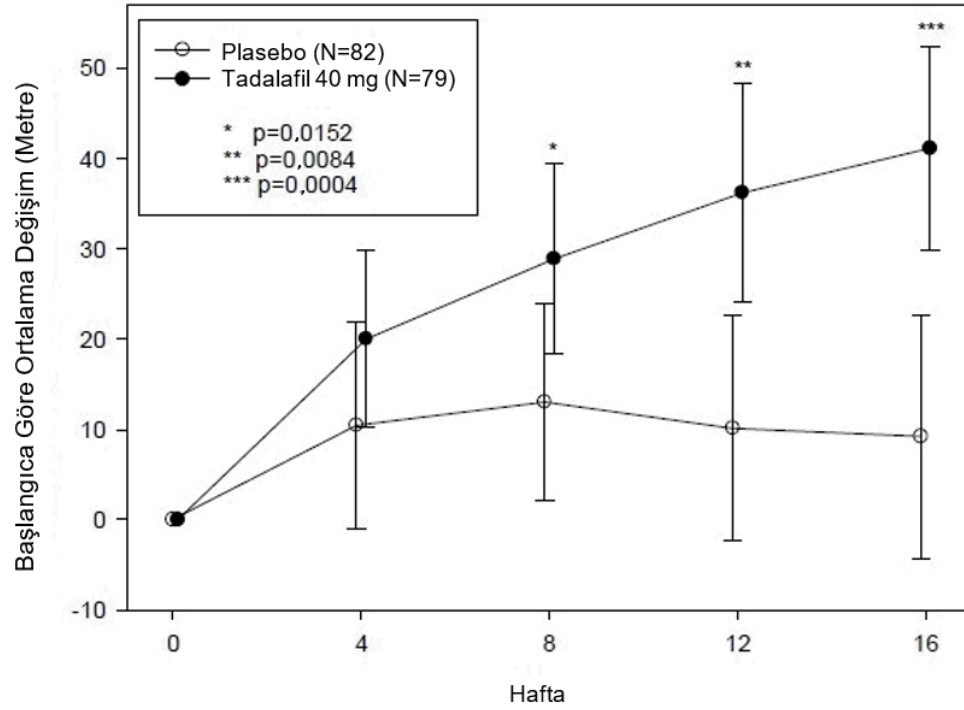
Hemodinamik parametreler 6 aylık tedaviden sonra bir hasta alt grubunda (plasebo, N=67, masitentan 10 mg, N=57) değerlendirilmiştir. Masitentan 10 mg ile tedavi edilen hastalar, pulmoner vasküler dirençte plaseboya kıyasla medyan %36,5 (GA %21,7–49,2) azalma ve kardiyak indekste medyan 0,58 L/dak/m² (GA 0,28–0,93 L/dak/m²) artış elde etmiştir.

Sonlanım noktaları

Tadalafil

6-DYM'de başlangıç ile 16. hafta arasındaki değişim birincil etkinlik sonlanım noktası olarak belirlenmiştir (bkz. [Şekil 6](#)). Tadalafil 40 mg tedavi grubunda, 6-DYM'de plaseboya göre düzeltilmiş ortalama değişim artışı 33 metre olmuştur (%95 GA 15-50 metre; p=0,0004). 6-DYM'deki iyileşme, tedavinin 8. haftasında belirgin olmuş ve daha sonra 12. ve 16. haftada devam etmiştir (p<0,05). 6-DYM'deki istatistiksel anlamlılık, 12. haftada hastalardan dip ilaç konsantrasyonlarını yansıtmak için çalışma ilacını almayı ertelemeleri istendiğinde gösterilmiştir.

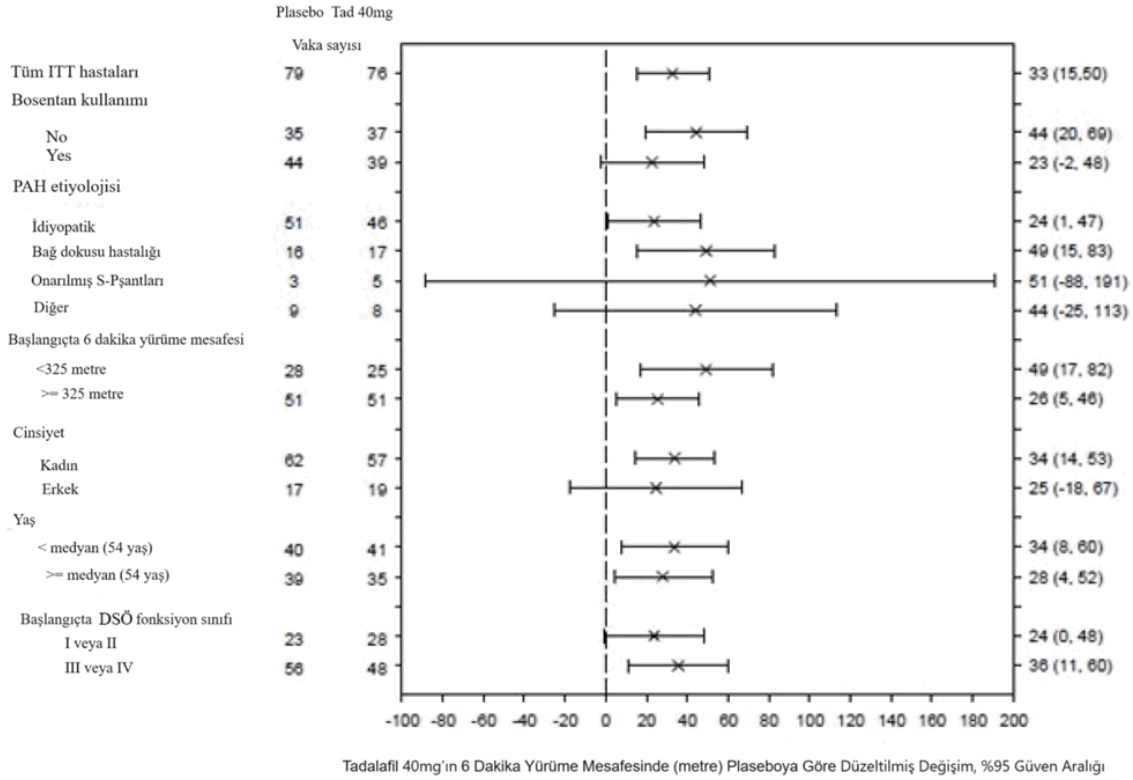




Şekil 6: 6 Dakika Yürüme Mesafesinde (metre) Başlangıca Göre Ortalama Değişim, %95 Güven Aralığı

16. haftada 6-DYM’de plaseboya göre düzeltilmiş değişimler önceden tanımlanmış alt popülasyonda değerlendirilmiştir (Şekil 7). Yalnızca tadalafil 40 mg alan hastalarda (yani birlikte bosentan olmadan), 6-DYM’de plaseboya göre düzeltilmiş değişim 44 metre olmuştur ($p<0,01$). Tadalafil 40 mg ile birlikte bosentan tedavisi alan hastalarda, 6-DYM’de plaseboya göre düzeltilmiş değişim 23 metre olmuştur ($p>0,05$).





Şekil 7: Tadalafil 40 mg'ın 6 Dakika Yürüme Mesafesinde (metre) Plaseboya Göre Düzeltilmiş Değişim, %95 Güven Aralığı

Protokol uyarınca, ikincil sonlanım noktaları, istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir sonuca ulaşıldığında başka çıkarımsal test yapılmadan Tablo 2'de listelenen sırayla test edilmiştir. Çıkarımsal testler, bu karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı olmadığı için DSÖ Fonksiyonel Sınıfın ötesini işlememiştir. Tadalafil 40 mg grubunda hastaların %23'ünün DSÖ fonksiyonel sınıfı iyileşmiş ve %10'unun kötüleşmiştir. Plasebo grubunda hastaların %21'inin DSÖ fonksiyonel sınıfı iyileşmiş ve %16'sının kötüleşmiştir. Klinik kötüleşme olmama olasılığı tadalafil 40 mg ile %94 ve plasebo ile %84 olmuştur. Hastaların sayısına dayanarak, bu, klinik kötüleşme insidansında %68 göreceli risk azalmasını temsil etmektedir (%95 Güven Aralığı %6 ila %89). Borg dispne skorlarındaki değişimler hem plasebo hem tadalafil 40 mg ile küçük olmuştur.



Tablo 2: Randomize, Çift-Kör, 16 Haftalık Plasebo Kontrollü Bir Çalışmanın Ardından Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Hastalarında İkincil Sonlanım Noktalarının Değerlendirilmesi

	Tadalafil 40 mg (n=79)	Plasebo (n=82)
DSÖ Fonksiyonel Sınıfta Değişim No. (%)		
İyileşti	18 (22,8)	17 (20,7)
Değişim Yok	53 (67,1)	52 (63,4)
Kötüleşti	8 (10,1)	13 (15,9)
Klinik Kötüleşme^a		
16. Haftada Klinik Kötüleşme Olmama Olasılığı (%90 GA)	0,94 (0,85; 0,98)	0,84 (0,74, 0,9)
Klinik Kötüleşme olan hasta sayısı (%)	4 (5,1)	13 (15,9)
Borg Dispne Skorunda Değişim^b		
Ortalama (SD)	-0,7 (1,75)	0,41 (1,89)

^a Klinik kötüleşme ölüm, akciğer transplantasyonu, atriyal septostomi, kötüleşen PAH nedeniyle hastaneye yatış, yeni PAH tedavisinin başlatılması ve DSÖ fonksiyonel sınıfının kötüleşmesi olarak tanımlanmıştır.

^b Borg-Dispne skorundaki pozitif bir değişim, 6 dakika yürüme sırasında hastanın algıladığı nefes darlığının kötüleşmesini temsil eder.

Tadalafil 40 mg grubunda, 8 SF-36 alanının 6'sında yaşam kalitesinde plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterilmiştir: SF-36'nin fiziksel işlevsellik, fiziksel rol, bedensel ağrı, genel sağlık, canlılık ve sosyal işlevsellik alanları ($p<0,01$). SF-36'nin duygusal rol ve zihinsel sağlık alanında hiçbir iyileşme gözlenmemiştir. Tadalafil 40 mg ile, mobilite, kendine bakım, olağan aktiviteler, ağrı/rahatsızlık, anksiyete/depresyon bileşenlerini içeren EuroQol (EQ-5D) ABD ve Birleşik Krallık indeksi skorlarında ($p<0,001$) ve görsel analog ölçeğinde (VAS) ($p<0,05$) plaseboya kıyasla iyileşmeler gözlenmiştir.

Pulmoner Arter Hipertansiyonunun Uzun Dönemli Tedavisi

Plasebo kontrollü çalışmadan 357 hasta uzun dönemli bir uzatma çalışmasına girmiştir. Bu hastalardan 266'sı en az 6 ay ve 125'i 1 yıl süreyle tadalafil ile tedavi edilmiştir (medyan maruziyet 279 gün; aralık 2 gün ila 400 gün). Uzatma çalışmasında ara mortalite oranı 100 hasta-yılı başına 4,6 olarak kaydedilmiştir. Ayrıca, 1 yıl süreyle tadalafil ile tedavi edilenlerde 6 dakika yürüme mesafesi ve DSÖ fonksiyonel sınıf durumu stabil görünmüştür. Bir kontrol grubu olmadan, bu veriler ihtiyatla yorumlanmalıdır.



5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Masitentan ve tadalafilin biyoeşdeğerliği, aç karnına sağlıklı gönüllülerde (N=162) OPSYNVİ sabit doz kombinasyon tableti olarak tek 10 mg masitentan ve 40 mg tadalafil dozu ya da eş zamanlı olarak tek OPSUMIT® (masitentan) tablet ve ADCIRCA® (tadalafil) dozu olarak uygulamayı takiben kanıtlanmıştır. OPSYNVİ masitentan ve tadalafil içerdiği için, her bir bileşenin farmakokinetik özellikleri dikkate alınmalıdır.

Masitentan

Masitentan ve aktif metabolitin farmakokinetiği esas olarak sağlıklı gönüllülerde belgelenmiştir. Bir çapraz çalışma karşılaştırması, PAH hastalarında masitentan ve aktif metabolitine maruziyetlerin sağlıklı gönüllülerde gözlenenlere benzer olduğunu göstermektedir. PAH hastalarında dip masitentan plazma konsantrasyonları hastalığın şiddetinden etkilenmemiştir.

Tekrarlanan ≤ 30 mg dozların uygulamasından sonra, masitentanın farmakokinetiği dozla orantılıdır.

Masitentan ve aktif metabolitin kararlı durum koşullarına sırasıyla 3 gün ve 7 gün sonra ulaşılır. Masitentanın pik plazma konsantrasyonlarına uygulamadan 8 saat sonra ulaşılmıştır ve masitentanın AUC₀₋₂₄ ve C_{maks} değeri test edilen doz aralığında (günde bir kez 1 ila 30 mg) dozla orantılı olmuştur. Masitentan ve aktif metaboliti için gözlenen sırasıyla 16 saat ve 48 saatlik t_{1/2} değerinden beklendiği gibi, masitentan birikimi minimum (yaklaşık 1,5 kat) iken aktif metabolitin birikimi yaklaşık 8,5 kat olmuştur. Masitentan ve dolaşımdaki metabolitleri, insan dahil tüm türlerde başta albümin olmak üzere plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ($\geq 99\%$).

Emilim

Masitentanın maksimum plazma konsantrasyonlarına uygulamadan yaklaşık 8 saat sonra ulaşılır. Ardından, masitentan ve aktif metabolitin plazma konsantrasyonları, sırasıyla yaklaşık 16 saat ve 48 saatlik görünür eliminasyon yarılanma ömrü ile yavaş yavaş azalır.

Sağlıklı gönüllülerde, masitentan ve aktif metabolitine maruziyet gıda varlığında değişmemiştir, dolayısıyla masitentan tok veya aç karnına alınabilir.

Dağılım

Masitentan ve aktif metaboliti ACT-132577, sırasıyla yaklaşık 50 L ve 40 L olan görünür dağılım hacminin (Vd/F) gösterdiği gibi dokulara iyi dağılır. Masitentan ve aktif metaboliti öncelikle albümin ve daha düşük ölçüde alfa1-asit glikoprotein olmak üzere plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ($>99\%$).



Biyotransformasyon

Masitentanın dört birincil metabolik yolağı vardır. Masitentan öncelikle sülfamidin oksidatif depropilasyonuna maruz kalır ve farmakolojik olarak aktif bir metabolit oluşur. Bu reaksiyon, CYP2C19'un küçük bir katkısıyla birlikte başlıca CYP3A4 olmak üzere sitokrom P450 sistemine bağlıdır. CYP2C8 ve CYP2C9 tarafından da çok küçük miktarlarda aktif metabolit oluşturulur. Aktif metabolit insan plazmasında dolaşıma girer ve farmakolojik etkiye katkıda bulunabilir.

Diğer metabolik yollar farmakolojik aktivitesi olmayan ürünler verir. Bu yollar için, CYP2C8, CYP2C19 ve CYP3A4'ün küçük katkılarıyla birlikte CYP2C9 baskın bir rol oynar.

Eliminasyon

Masitentan yalnızca kapsamlı metabolizmadan sonra atılır. Başlıca atılım yolu, dozun yaklaşık %50'sine karşılık gelen idrar yoluyla.

Tadalafil

Sağlıklı gönüllülerde, 2,5 ila 20 mg'lık bir doz aralığında tadalafile maruziyet (AUC) dozla orantılı olarak artar. 20 mg ila 40 mg arasında yaklaşık 1,5 kat daha yüksek bir AUC gözlenir, bu da 2,5 mg ila 40 mg'lık tüm doz aralığı boyunca maruziyette orantılı artıştan daha az bir artış olduğunu gösterir. Günde bir kez tadalafil 20 mg ve 40 mg doz uygulaması sırasında, kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 5 gün içinde ulaşılır ve maruziyet, tek dozdan sonrakinin yaklaşık 1,3 katıdır.

Fosfodiesterazlar, farklı doku dağılımları ve fonksiyonları olan, ancak tümü sonuçta siklik nükleotitleri hidrolize etmek üzere etki eden, böylece etkilerini sonlandıran kapsamlı bir enzim ailesidir. Birçoğu yapı ve fonksiyona göre tanımlanan alt tiplere sahip olan on bir bilinen fosfodiesteraz sınıfı bulunmaktadır. PDE5, pulmoner vaskülatürde majör bir cGMP hidrolize edici enzimdir.

İn vitro çalışmalar, tadalafilin güçlü bir PDE5 inhibitörü olduğunu göstermiştir. PDE5, pulmoner vasküler düz kas, visceral düz kas, korpus kavernozum, iskelet kası, trombositler, böbrek, akciğer, serebellum ve pankreasta bulunan bir enzimdir. Tadalafilin PDE5 üzerindeki etkisi diğer fosfodiesterazlara kıyasla daha seçicidir. Tadalafil, PDE5 için, kalp, beyin, kan damarları, karaciğer ve diğer organlarda bulunan PDE1, PDE2, PDE4 ve PDE7 enzimlerine kıyasla >10.000 kat daha seçicidir. Tadalafil, PDE5 için, kalp ve kan damarlarında bulunan bir enzim olan PDE3'e kıyasla >10.000 kat daha seçicidir. PDE3 kardiyak kontraktilitede yer alan bir enzim olduğundan, tadalafilin PDE3'e kıyasla PDE5 için bu seçicilik önemlidir. Buna ek olarak, tadalafil, retinada bulunan ve fototransdüksiyondan sorumlu bir enzim olan PDE6'ya kıyasla PDE5 için yaklaşık 700 kat daha potenttir. Tadalafil ayrıca PDE5 için PDE8 ila PDE10'a kıyasla > 9000 kat daha potenttir. Tadalafil, PDE5 için, PDE11'in bilinen dört formundan ikisi olan PDE11A1'e kıyasla 14 kat daha potenttir ve PDE11A4'e kıyasla 40 kat daha potenttir. PDE11, insan prostatı, testisleri, iskelet kası ve diğer dokularında bulunan bir enzimdir. *İn vitro* olarak tadalafil, terapötik aralık içindeki konsantrasyonlarda insan rekombinant PDE11A1 aktivitesini ve daha düşük ölçüde PDE11A4



aktivitesini inhibe eder. İnsanlarda PDE11 inhibisyonunun fizyolojik rolü ve klinik sonucu tanımlanmamıştır.

Emilim

Tadalafil oral uygulamadan sonra kolayca emilir ve gözlenen ortalama maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{maks}), doz uygulamasından medyan 4 saat sonra ulaşılır. Tadalafilin oral dozu takiben mutlak biyoyararlanımı belirlenmemiştir.

Tadalafilin emilim hızı ve kapsamı yiyeceklerden etkilenmez, bu nedenle tadalafil tok veya aç karnına alınabilir.

Dağılım

Kararlı durumda ortalama görünür dağılım hacmi yaklaşık 77 L'dir, bu da tadalafilin dokulara dağıldığını gösterir. Terapötik konsantrasyonlarda, plazmadaki tadalafilin %94'ü proteinlere bağlanır. Bozulmuş böbrek fonksiyonu proteine bağlanmayı etkilemez.

Biyotransformasyon

Tadalafil ağırlıklı olarak sitokrom P450 (CYP) 3A4 izoformu tarafından metabolize edilir. Dolaşımdaki majör metabolit, metilkatekol glukuroniddir. Bu metabolit, PDE5 için tadalafile kıyasla en az 13.000 kat daha az potenttir. Bu nedenle, gözlenen metabolit konsantrasyonlarında klinik olarak aktif olması beklenmemektedir.

Eliminasyon

Sağlıklı gönüllülerde, kararlı durumda tadalafil için ortalama oral klirens 3,4 L/saat ve ortalama terminal yarılanma ömrü 15 saattir. Tadalafil ağırlıklı olarak aktif olmayan metabolitler şeklinde, esas olarak feçesle (dozun yaklaşık %61'i) ve daha az oranda idrarla (dozun yaklaşık %36'sı) atılır.

Popülasyon farmakokinetiği

Birlikte bosentan almayan pulmoner hipertansiyon hastalarında, 40 mg dozu takiben kararlı durumda ortalama tadalafile maruziyet sağlıklı gönüllülerinkine kıyasla %26 daha yüksek bulunmuştur. C_{maks} değerinde sağlıklı gönüllülere kıyasla klinik açıdan anlamlı farklılık kaydedilmemiştir. Bu bulgular, pulmoner hipertansiyon hastalarında sağlıklı gönüllülere kıyasla daha düşük bir klirensi düşündürmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda OPSYNVİ farmakokinetiği araştırılmamıştır. Ancak, OPSYNVİ'nin bireysel bileşenleri için veriler mevcuttur.



Masitentan

Hafif, orta dereli ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda masitentana maruziyet sırasıyla %21, %34 ve %6 oranında ve aktif metabolitine maruziyet sırasıyla %20, %25 ve %25 oranında azalmıştır. Bu azalma klinik olarak anlamlı kabul edilmemektedir.

Tadalafil

Tadalafil 10 mg kullanılan bir klinik farmakoloji çalışmasında, hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf A ve B) tadalafile maruziyet (AUC), sağlıklı gönüllülerdeki maruziyet ile benzer bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

Şiddetli karaciğer sirozu (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalar araştırılmamıştır ve bu nedenle bu hastalarda tadalafil uygulanması önerilmemektedir.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olan hastalarda OPSYNVİ farmakokinetiği araştırılmamıştır. Ancak, OPSYNVİ'nin bireysel bileşenleri için veriler mevcuttur.

Masitentan

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda masitentan ve aktif metabolitine maruziyet sırasıyla 1,3 ve 1,6 kat artmıştır. Bu artış klinik olarak anlamlı kabul edilmemektedir.

Tadalafil

Tek doz 5 mg ila 20 mg tadalafil kullanılan klinik farmakoloji çalışmalarında, tadalafile maruziyet (AUC) hafif (kreatinin klirensi 51 ila 80 mL/dakika) veya orta dereceli (kreatinin klirensi 31 ila 50 mL/dakika) böbrek yetmezliği olan hastalarda ve diyalize giren son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda yaklaşık iki katına çıkmıştır. Diyaliz hastalarında C_{maks} , sağlıklı bireylerde gözlenenenden %41 daha yüksek bulunmuştur. Hemodiyaliz, tadalafil eliminasyonuna ihmal edilebilir düzeyde katkıda bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda OPSYNVİ farmakokinetiği araştırılmamıştır. Ancak, masitentan için veriler mevcuttur. Tadalafil 18 yaşından küçük bireylerde değerlendirilmemiştir.

Masitentan

Masitentan ve ACT-132577 metabolitinin farmakokinetiği, pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan 16 pediyatrik hastada (5'i 6 ila 11 yaşında ve 11'i 12 ila 17 yaşında adolesan) değerlendirilmiştir. ≥ 25 kg ve < 50 kg vücut ağırlığı alt grubundaki pediyatrik hastalara (8 hasta) günde bir kez 7,5 mg masitentan dozu uygulanmıştır. Vücut ağırlığı ≥ 50 kg olan pediyatrik hastalara (8 hasta) günde bir kez 10 mg masitentan dozu uygulanmıştır.

C_{maks} ve AUC_{maks} değerine dayanan masitentana maruziyet, vücut ağırlığı ve yaştan bağımsız olarak benzer bir aralıkta bulunmuştur. AC-055-303 Çalışmasında (SERAPHIN PK alt çalışması),



günde bir kez masitentan 10 mg ile tedavi edilen 20 erişkin hastanın verileriyle karşılaştırıldığında, masitentana maruziyetin çocuklarda erişkinlere kıyasla marjinal olarak daha düşük olduğu görülürken, çocuklarda ACT-132577 metabolitine maruz kalımda herhangi bir farklılık göstergesi kaydedilmemiştir.

Tadalafil

Tadalafil 18 yaşından küçük bireylerde değerlendirilmemiştir.

Geriatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda OPSYNVİ farmakokinetiği araştırılmamıştır.

Masitentan

Masitentan ve aktif metabolitinin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı yaş, cinsiyet veya ırk etkisi yoktur.

Tadalafil

65 ila 78 yaşındaki erkek hastalarda ortalama AUC değeri (10 mg doz için 4881 $\mu\text{g}\cdot\text{saat/L}$), 19 ila 45 yaşındaki hastaların AUC değerinden (3896 $\mu\text{g}\cdot\text{saat/L}$) yaklaşık %25 daha yüksek bulunurken, yaşın C_{maks} değerleri üzerinde ihmal edilebilir etkisi olmuştur. Yaşın bu etkisi klinik olarak anlamlı değildir ve doz ayarlaması gerektirmez (bkz. Bölüm 4.4).

Diğer popülasyonlar

Diğer popülasyonlarda OPSYNVİ farmakokinetiği araştırılmamıştır. Ancak, OPSYNVİ'nin bireysel bileşenleri için veriler mevcuttur.

Diyabet hastalarında tadalafil kullanımı

Diyabet hastalarında tadalafile maruziyet (10 mg doz için AUC 3454 $\mu\text{g}\cdot\text{saat/L}$) sağlıklı gönüllülerde gözlenenden %19 daha düşük ve ortalama maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks} 184 $\mu\text{g/L}$) %5 daha düşük bulunmuştur. Maruziyetteki bu fark doz ayarlaması gerektirmez.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

ERA'lar ve PDE5 inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımıyla edinilen uzun dönemli klinik deneyim nedeniyle OPSYNVİ ile klinik dışı çalışmalar yapılmamıştır.

Serbest kombinasyon halinde masitentan ve tadalafil ile klinik dışı farmakoloji çalışmaları yapılmış ve kemirgen PAH modellerinde bireysel aktif ajanla monoterapiye kıyasla sistemik hipertansiyon ve pulmoner hipertansiyon üzerinde katkısız / sinerjik bir antihipertansif etki göstermiştir.



Masitentan

Masitentan, kemirgenlerde düşük düzeyde akut toksisite göstermiştir. Fare ve sıçanlarda 2000 mg/kg'lık tek bir oral dozun ardından ölüm meydana gelmemiştir.

Tadalafil

Tadalafil, 2000 mg/kg'a kadar olan dozlar ölümüne neden olmadığından ve yalnızca minimal klinik gözlemler oluşturduğundan, hem farelerde hem sıçanlarda düşük akut oral toksisite göstermiştir.

Tekrarlanan doz toksisite çalışmaları

Masitentan

Sıçanlar veya köpeklerde 10 mg/gün insan maruziyetinin 2 ila 6 katı maruziyetlerde ≤ 26 veya 39 hafta tedavi süreleri ile yürütülen tekrarlanan doz oral toksisite çalışmalarında hiçbir advers etki gözlenmemiştir.

Erkek sıçanlarda çok yüksek doz düzeyinde (1500 mg/kg/gün) hemoraji ve ölümüne yol açan uzayan koagülasyon testi süreleri (PT ve APTT) meydana gelmiştir. Bu dozda maruziyet insan maruziyetinin 137 katı olduğundan, bu bulgunun insanlar için sınırlı anlamlılığı olduğu düşünülmektedir.

Sıçanlarda veya köpeklerde kırmızı kan hücresi parametrelerinde (kırmızı kan hücresi sayısı, hemoglobin, hematokrit) meydana gelen genellikle hafif ila orta dereceli azalmalar geri dönüşlü olmuştur.

Köpeklerde, masitentan, terapötik insan maruziyetine benzer maruziyetlerde kan basıncını düşürmüştür. Köpeklerde 4 ila 39 haftalık tedaviden sonra insan maruziyetinin 17 katında, hemodinamik değişikliklere sekonder olduğu düşünülen koroner arterlerin intima kalınlaşması gözlenmiştir.

Köpeklerde insan maruziyetinin 4 katı (erkek) ila 9 katı (dişi) maruziyette tedaviye bağlı koroner arterlerin intima kalınlaşması gözlenmemiştir.

Köpeklerde insan maruziyetinin ≥ 17 katı maruziyette koroner arterlerin arterit/peri-arterit insidanslarında artış meydana gelmiştir. Türe özgü duyarlılık ve güvenlik marjı nedeniyle, bu bulgunun insanlar için sınırlı anlamlılığı olduğu düşünülmektedir.

B6C3F1 fareler, sıçanlar ve köpeklerde insan maruziyetinin 12 ila 116 katı maruziyetlerde yürütülen uzun dönemli çalışmalarda hiçbir advers karaciğer bulgusu saptanmamıştır. Bu bulguların çalışmalar arasındaki tutarsızlığı göz önüne alındığında, CD-1 farelerde ≥ 5 mg/kg/gün dozda gözlenen artmış aminotransferaz aktivitelerinin ve karaciğer hücre nekrozunun anlamlılığı



bilinmemektedir.

Fare, sıçan ve köpeklerde karaciğer hücre hipertrofisi ve sıçanlarda ilişkili tiroit foliküler hücre hipertrofisi, hepatik enzim indüksiyonu ile ilgili adaptif değişiklikleri temsil etmektedir.

Sıçanlarda veya köpeklerde insan maruziyetinin >18 katında testislerde patolojik değişiklikler (tübüler dilatasyon, dejenerasyon ve/veya atrofi ve/veya hipospermatogenez) meydana gelmiştir.

Masitentan tek doz uygulamada insan maruziyetinin 24 katına kadar olan dozlarda *in vivo* olarak fototoksik bulunmamıştır.

Tadalafil

Farelere 3 ay süreyle 800 mg/kg/gün'e kadar dozlarda günlük oral tadalafil uygulanması ölüme ya da tedaviyle ilişkili bulgulara neden olmamıştır. Sıçanlarda, 400 mg/kg/gün'e kadar dozlarla 1 ve 6 ay süreli oral toksisite çalışmaları ve 800 mg/kg/gün'e kadar dozlarla 3 aylık bir çalışma, tedaviye bağlı ölüm veya önemli klinik gözlemlere neden olmamıştır. Bu çalışmalarda toksikolojik açıdan önemli kabul edilen hiçbir makroskobik veya histopatolojik bulgu elde edilmemiştir.

6 ila 12 ay süreyle 25 mg/kg/gün ve üzeri dozlarda tadalafil verilen köpeklerde, bazı köpeklerde seminifer tübül epitelinde spermatogenezde azalma ile sonuçlanan alterasyonlar görülmüştür. Bununla birlikte, 9 aya kadar günde 10 veya 20 mg tadalafil alan erkeklerde yürütülen plasebo kontrollü çalışmalarda, sperm konsantrasyonu, sperm sayısı, motilitesi veya morfolojisi üzerinde tedaviyle ilişkili herhangi bir etki görülmemiştir. Köpeklerde daha yüksek dozlarda minimal timik ve hepatik değişiklikler gözlenmiştir.

Karsinojenite

Masitentan

Sıçan ve farelerde yürütülen 2 yıl süreli karsinojenite çalışmaları, insan maruziyetinin sırasıyla 18 ve 116 katı maruziyetlerde karsinojenik potansiyele sahip olduğunu göstermemiştir.

Tadalafil

Tadalafil sıçan veya farelere 24 ay süreyle uygulandığında kanserojenik bulunmamıştır.

Genotoksiste

Masitentan

Masitentan bir dizi standart *in vitro* ve *in vivo* testte genotoksik bulunmamıştır.

Tadalafil

Tadalafil, *in vitro* bakteriyel ve memeli hücre testlerinde ve *in vitro* insan lenfositlerinde ve *in vivo* sıçan mikronükleus testlerinde mutajenik veya genotoksik bulunmamıştır.



Üreme ve Gelişim Toksisitesi

Masitentan

Masitentan, tavşan ve sıçanlarda test edilen tüm doz düzeylerinde teratojenik bulunmuştur. Her iki türde de kardiyovasküler anormallikler ve mandibular ark füzyon anormallikleri kaydedilmiştir.

Masitentan, tavşanlarda insan maruziyetinin 218 katı dozda fetotoksik bulunmuştur.

Dişi sıçanlara gebeliğin geç döneminden laktasyonun sonuna kadar masitentan uygulanması, insan maruziyetinin 5 katı maternal maruziyetlerde yavru sağkalımında azalmaya ve yavruların üreme yeteneğinde bozulmaya neden olmuştur.

Juvenil sıçanların postnatal 4. gün ila 114. gün arasında tedavisi, insan maruziyetinin 5 katı maruziyetlerde vücut ağırlığı artışında azalmaya ve testiküler tübüler atrofiye yol açmıştır.

Masitentan ile tedavi ayrıca implantasyon yerlerinin ve canlı embriyoların sayısında da azalmaya neden olmuştur. İnsan maruziyetinin 3 katı maruziyette masitentanın sperm sayısı veya motilitesi üzerinde hiçbir etkisi olmasa da, deforme olmuş veya anormal kavisli kancalı sperm insidansı artmıştır.

Erkek sıçan ve köpeklerde yürütülen tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında insan maruziyetinin sırasıyla 8 ve 6 katı maruziyetlerde testiküler tübüler dilatasyon gözlenmemiştir.

Sıçanlarda 2 yıllık tedaviden sonra insan maruziyetinin 4 katı dozlarda testiküler tübüler atrofi görülmüştür. Masitentan, erkek veya dişi fertilitatesini insan maruziyetinin sırasıyla 19 ila 44 katı arasında değişen maruziyetlerde etkilememiş ve erkek sıçanlarda sperm sayısı, motilitesi ve morfolojisi üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.

Farelerde 2 yıla kadar süren tedaviden sonra herhangi bir testiküler bulgu kaydedilmemiştir. Masitentan ile 2 yıl süreyle tedavi edilen farelerde, insan maruziyetinin sırasıyla 9 katı ve 90 katı maruziyetlerde uterus ağırlığı artmış ve uterus endometriyal kistlerin ortalama şiddeti ve insidansında bir artış olmuştur.

Tadalafil

Günde 1000 mg/kg'a kadar tadalafil alan sıçanlarda veya farelerde herhangi bir teratojenisite, embriyotoksisite veya fetotoksisite bulgusu kaydedilmemiştir. Sıçanlarda yürütülen bir pre- ve post-natal gelişim çalışmasında, hiç etki gözlenmeyen doz 30 mg/kg/gün olmuştur. Gebe sıçanlarda bu dozda hesaplanan serbest ilaç için AUC, 20 mg dozda insan AUC değerinin yaklaşık 18 katı olarak bulunmuştur.

Erkek ve dişi sıçanlarda fertilitate bozukluğu gözlenmemiştir. 6 ila 12 ay süreyle günlük 25 mg/kg/gün dozunda (20 mg tek doz uygulanan insanlarda görülene kıyasla en az 3 kat daha fazla maruziyete [aralık 3,7-18,6] yol açan şekilde) ve üzerinde tadalafil uygulanan bazı köpeklerde spermatogenez azalmasına yol açan seminifer tübül epitelinde regresyon görülmüştür.



6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Hidroksipropil selüloz (E463)
Laktoz monohidrat (sıgır kaynaklı)
Düşük substitüye hidroksipropil selüloz (E463a)
Magnezyum stearat (E572)
Mikrokristalize selüloz (E460i)
Polisorbat 80 (E433)
Povidon K30
Sodyum lauril sülfat
Sodyum nişasta glikolat Tip A

Film kaplama

Hidroksipropil metilselüloz (E464)
Laktoz monohidrat
Talk (E553b)
Titanyum dioksit (E171)
Triasetin (E1518)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Alu/Alu iç ambalajda 30 film kaplı tablet içeren karton kutu.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.



7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.
Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2025/217

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.06.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ