KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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

BRESPA 10 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:
Her film kaplı tablet 10 mg masitentan içerir.

Yardımcı maddeler:
Her film kaplı tablet,

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı laktoz monohidrat)…	39,11 mg
Kroskarmelloz sodyum ……..	2,80 mg
Sodyum lauril sülfat ……..	0,08 mg içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Beyaz, yuvarlak, bikonveks film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yetişkinler

BRESPA, WHO Fonksiyonel Sınıfı (FS) II veya III olan pulmoner arteriyel hipertansiyonlu (PAH, WHO Grup 1) yetişkin hastaların uzun süreli tedavisinde endikedir.

Etkililiğin gösterildiği uzun süreli PAH çalışmasına, ağırlıklı olarak idiyopatik ve kalıtsal PAH, bağ doku hastalıkları ile ilişkili PAH ve düzeltilmiş basit konjenital kalp hastalığı ile ilişkili PAH hastaları dahil edilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi yalnızca PAH tedavisinde deneyimli bir doktor tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:
BRESPA, yemekle birlikte veya yemekten bağımsız olarak günde bir kez 10 mg dozunda oral yolla alınır.

BRESPA her gün yaklaşık olarak aynı zamanda alınmalıdır. Hastaya, bir BRESPA dozunu almayı unutursa, mümkün olan en kısa sürede alması ve sonraki dozu normal

zamanında alması söylenmelidir. Hastaya, bir doz unutulsa bile aynı anda iki doz almaması hatırlatılmalıdır.

Uygulama şekli:
Film kaplı tabletler kırılmamalı ve bütün halinde suyla birlikte yutulmalıdır. Yemekle birlikte veya yemekten bağımsız olarak alınabilir.

Özel populasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Farmakokinetik verilere dayalı olarak, böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Masitentanın şiddetli böbrek yetmezliği olan PAH hastalarında kullanımına ilişkin klinik deneyim yoktur. Diyalize giren hastalarda BRESPA kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
Farmakokinetik verilere dayalı olarak, hafif, orta derece veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Ancak, masitentanın orta derece veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan PAH hastalarında kullanımına ilişkin klinik deneyim yoktur. BRESPA şiddetli karaciğer yetmezliği veya klinik olarak anlamlı ölçüde yüksek hepatik aminotransferaz düzeyleri (Normalin Üst Sınırının (NÜS) 3 katından fazla (> 3 × NÜS); bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4) olan hastalarda başlatılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
Masitentanın çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu sebeple 18 yaş altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
65 yaş üzeri hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar
- Etkin madde veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.
- Gebelik (bkz. Bölüm 4.6).
- Güvenilir bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).
- Emzirme (bkz. Bölüm 4.6).
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar (siroz ile birlikte veya siroz olmadan) (bkz. Bölüm 4.2).
- Hepatik aminotransferaz başlangıç değerleri (> 3 × NÜS değerinde aspartat aminotransferaz (AST) ve/veya alanin aminotransferaz (ALT) (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
WHO Fonksiyonel Sınıfı (FS) I olan pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında masitentanın fayda/risk dengesi belirlenmemiştir.

<u>Karaciğer fonksiyonu</u>
Karaciğer aminotransferazlarındaki (AST, ALT) artışlar, PAH ve endotelin reseptör antagonistleri (ERA) ile ilişkilendirilmiştir. BRESPA şiddetli karaciğer yetmezliği

veya artmış aminotransferaz düzeyleri > 3 × NÜS (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3) olan hastalarda başlatılmamalıdır ve orta derece karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir. BRESPA başlatılmadan önce karaciğer enzim testleri yapılmalıdır.

Hastalar karaciğer hasarı belirtileri açısından izlenmelidir ve aylık ALT ve AST izlenmesi önerilmektedir. Uzun süren, açıklanamayan, klinik olarak ilgili aminotransferaz artışları meydana gelirse veya bu artışlar bilirubin düzeyinde > 2 × NÜS artışla veya klinik karaciğer hasarı semptomlarıyla (ör. sarılık) birlikte izlenirse BRESPA tedavisi sonlandırılmalıdır.

Karaciğer hasarına ilişkin klinik semptomları olmayan hastalarda karaciğer enzim düzeyleri normal aralığa geri döndükten sonra BRESPA tedavisinin yeniden başlatılması düşünülebilir. Bir hepatoloğa danışılması önerilmektedir.

Hemoglobin konsantrasyonu

Diğer ERA'larda olduğu gibi, masitentan tedavisi de hemoglobin konsantrasyonunda düşüş ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Plasebo kontrollü çalışmalarda, hemoglobin konsantrasyonunda masitentana bağlı düşüşler progresif olmayıp, tedavinin ilk 4-12 haftasından sonra stabilize olmuş ve kronik tedavi boyunca stabil kalmıştır. Masitentan ve diğer ERA'lar ile kan hücresi transfüzyonu gerektiren anemi vakaları bildirilmiştir. Şiddetli anemisi olan hastalarda BRESPA'nın başlatılması önerilmemektedir. Tedavi başlatılmadan önce hemoglobin konsantrasyonlarının ölçülmesi ve tedavi sırasında klinik olarak endike olduğunda testlerin tekrarlanması önerilmektedir.

Pulmoner veno-oklüzif hastalık

Vazodilatörlerin (ağırlıklı olarak prostasiklinler) pulmoner veno-oklüzif hastalığı olan hastalarda kullanılması sonucunda pulmoner ödem vakaları bildirilmiştir. Sonuç olarak, masitentan PAH hastalarına uygulanırken pulmoner ödem belirtileri meydana gelirse pulmoner veno-oklüzif hastalık olasılığı değerlendirilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanım

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda BRESPA tedavisi yalnızca gebelik olmadığı doğrulandıktan, doğum kontrolüne ilişkin uygun öneri verildikten ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulandıktan sonra başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6). Kadınlar, BRESPA tedavisi sonlandırıldıktan sonra 1 ay boyunca gebe kalmamalıdır. Gebeliğin erken tespit edilmesi için BRESPA tedavisi sırasında her ay gebelik testi yapılması önerilmektedir.

Güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile eş zamanlı kullanım

Güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin varlığında masitentanın etkililiğinde azalma söz konusu olabilir. Masitentan ile güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin (ör. rifampisin, sarı kantaron, karbamazepin ve fenitoin) kombinasyonundan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile eş zamanlı kullanım

Masitentan güçlü CYP3A4 inhibitörleri (ör. itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromisin, telitromisin, nefazodon, ritonavir ve sakinavir) ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Orta dereceli ikili veya kombine CYP3A4 ve CYP2C9 inhibitörleri ile eş zamanlı kullanım

Masitentan orta dereceli ikili CYP3A4 ve CYP2C9 inhibitörleri (ör. flukonazol ve amiodaron) ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Masitentan orta dereceli CYP3A4 inhibitörü (ör. siprofloksasin, siklosporin, diltiazem, eritromisin, verapamil) ve orta dereceli CYP2C9 inhibitörü (ör. mikonazol, piperin) ile birlikte uygulandığında da dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Böbrek yetmezliği olan hastaların masitentan tedavisi sırasında hipotansiyon ve anemi yaşama riski yüksek olabilir. Bu nedenle, kan basıncı ve hemoglobin izlemesi düşünülmelidir. Masitentanın şiddetli böbrek yetmezliği olan PAH hastalarında kullanımına ilişkin klinik deneyim yoktur. Bu popülasyonda dikkatli olunması önerilmektedir. Masitentanın diyalize giren hastalarda kullanımına ilişkin deneyim yoktur, bu nedenle BRESPA bu popülasyonda önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Yardımcı maddeler
BRESPA tablet laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

BRESPA, tablet başına 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir, yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İn vitro çalışmalar
Sitokrom P450 CYP3A4 enzimi, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C19 enzimlerinin minör katkısı ile masitentan metabolizmasında ve aktif metabolitinin oluşumunda rol oynayan ana enzimdir (bkz. Bölüm 5.2). Masitentan ve aktif metabolitinin sitokrom P450 enzimleri üzerinde klinik olarak ilişkili inhibe edici veya indükleyici etkisi yoktur.

Masitentan ve aktif metaboliti, organik anyon taşıyıcı polipeptitler de dahil olmak üzere (OATP1B1 ve OATP1B3), klinik olarak uygulanan konsantrasyonlarda karaciğer veya böbrek alım taşıyıcılarının inhibitörleri değildir. Masitentan ve aktif metaboliti, OATP1B1 ve OATP1B3'ün ilgili substratları olmamakla birlikte, pasif difüzyonla karaciğere girer.

Masitentan ve aktif metaboliti, çoklu ilaç direnci proteini (P-gp, MDR-1) ve çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyon taşıyıcıları da (MATE1 ve MATE2-K) dahil olmak üzere, klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda karaciğer veya böbrek akış pompalarının inhibitörleri değildir. Masitentan, P-gp/MDR-1'in substratı değildir.

Masitentan ve aktif metaboliti, klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda, karaciğer safra tuzu transportunda yer alan proteinlerle, yani safra tuzu eksport pompası (BSEP) ve sodyuma bağlı taurokolat kotransport polipeptidi (NTCP) ile etkileşime girmez.

İn vivo çalışmalar
Yalnızca yetişkinlerde etkileşim çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Flukonazol: PBPK modeline göre, günlük 400 mg flukonazol (orta dereceli ikili CYP3A4 ve CYP2C9 inhibitörü) varlığında masitentana maruziyet yaklaşık 3,8 kat artabilir. Ancak masitentanın aktif metabolitine maruziyette klinik olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Bu tür bir modelin belirsizlikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Masitentan orta dereceli ikili CYP3A4 ve CYP2C9 inhibitörleri (ör. flukonazol ve amiodaron) ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Masitentan orta dereceli CYP3A4 inhibitörü (ör. siprofloksasin, siklosporin, diltiazem, eritromisin, verapamil) ve orta dereceli CYP2C9 inhibitörü (ör. mikonazol, piperin) ile birlikte uygulandığında da dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Varfarin:
Günde bir kez 10 mg'lık çoklu dozlar halinde verilen masitentanın, 25 mg'lık tek varfarin dozundan sonra S-varfarin (CYP2C9 substratı) veya R-varfarine (CYP3A4 substratı) maruziyet üzerinde etkisi olmamıştır. Masitentan, varfarinin Uluslararası Normalize Edilmiş Oran (INR) üzerindeki farmakodinamik etkisini etkilememiştir. Varfarin, masitentan ve aktif metabolitinin farmakokinetiklerini etkilememiştir.

Sildenafil:
Günde bir kez 10 mg masitentan uygulaması sırasında, kararlı durumda, günde üç kez 20 mg sildenafile maruziyet %15 oranında artmıştır. Bir CYP3A4 substratı olan sildenafil masitentanın farmakokinetiğini etkilemezken, masitentanın aktif metabolitine maruziyette %15 oranında azalma meydana gelmiştir. Bu değişiklikler klinik olarak anlamlı kabul edilmemektedir.

Ketokonazol:
Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazolun günde bir kez 400 mg dozunda uygulanması, masitentana maruziyetini yaklaşık 2 kat artırmıştır. Günde iki kez 200 mg ketokonazol uygulamasında, fizyolojik tabanlı farmakokinetik (PBPK) modelleme kullanılarak tahmin edilen artış yaklaşık olarak 3 kattır. Bu modellemedeki belirsizlikler dikkate alınmalıdır. Masitentanın aktif metabolitine maruziyet %26 oranında azalmıştır. Masitentan güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Siklosporin A:
Kombine CYP3A4 ve OATP inhibitörü olan siklosporin A (günde iki kez 100 mg) ile eş zamanlı tedavi, masitentan ve aktif metabolitine kararlı durumda maruziyeti klinik olarak anlamlı ölçüde değiştirmemiştir.

Güçlü CYP3A4 indükleyicileri:
Güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisin (günde bir kez 600 mg) ile eş zamanlı tedavi, masitentana kararlı durumda maruziyeti %79 oranında azaltırken, aktif metabolite maruziyeti etkilememiştir. Rifampisin gibi güçlü bir CYP3A4 indükleyicisinin varlığında masitentanın etkililiğinin azaldığı dikkate alınmalıdır.

Masitentan ile güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin kombinasyonundan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Meme kanseri direnç proteini (BCRP) substrat ilaçları: Günde bir kez 10 mg masitentan bir BCRP substrat ilacının farmakokinetiğini (1 mg riosiguat; 10 mg rosuvastatin) etkilememiştir.

Hormonal kontraseptifler: Günde bir kez 10 mg masitentan oral kontraseptif farmakokinetiğini (1 mg noretisteron ve 35 mikrogram etinil östradiol) etkilememiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: X
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda BRESPA tedavisi yalnızca gebelik olmadığı doğrulandıktan, doğum kontrolüne ilişkin uygun öneri verildikten ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulandıktan sonra başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). Kadınlar, BRESPA tedavisi sonlandırıldıktan sonra 1 ay boyunca gebe kalmamalıdır. Gebeliğin erken tespit edilmesi için BRESPA tedavisi sırasında her ay gebelik testi yapılması önerilmektedir.

Gebelik dönemi
Masitentanın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri yoktur. Klinik olmayan verilere göre, masitentanın gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk halen bilinmemektedir. BRESPA gebelik sırasında ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Masitentanın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Sıçanlarda, masitentan ve metabolitleri emzirme sırasında süte geçmektedir (bkz. Bölüm 5.3). Emzirilen çocuğa yönelik risk göz ardı edilemez. BRESPA emzirme sırasında kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite
Masitentan tedavisinden sonra erkek hayvanlarda testiküler tübüler atrofi gelişimi gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). ERA alan hastalarda sperm sayısında azalmalar gözlenmiştir. Masitentan, diğer ERA'lar gibi, erkeklerde spermatogenez üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Masitentanın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hafif etkisi olabilir. Hastanın araç ve makine kullanma yeteneği değerlendirilirken, hastanın klinik durumu ve masitentanın advers reaksiyon profili (baş ağrısı, hipotansiyon gibi) göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti
En sık bildirilen advers ilaç reaksiyonları nazofarenjit (%14), baş ağrısı (%13,6) ve anemidir (%13,2, bkz. Bölüm 4.4). Advers reaksiyonların büyük kısmı hafif ile orta şiddettedir.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi
Masitentanın güvenliliği semptomatik PAH'ı olan 742 hastayı içeren uzun süreli, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. (SERAPHIN çalışması). Ortalama tedavi süresi masitentan 10 mg grubunda 103,9 hafta ve plasebo grubunda 85,3 haftadır. Bu klinik çalışmada masitentan ile ilişkili olarak gözlemlenen advers reaksiyonlar aşağıdaki tabloda verilmektedir. Pazarlama sonrası advers reaksiyonlar da dahil edilmektedir.

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).

MedDRA Sistem Organ Sınıflaması	Sıklık	Advers reaksiyon
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın	Nazofarenjit
	Çok yaygın	Bronşit
	Yaygın	Farenjit
	Yaygın	Grip
	Yaygın	İdrar yolu enfeksiyonu
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Anemi, hemoglobin azalması[5]
	Yaygın	Lökopeni[6]
	Yaygın	Trombositopeni[7]
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn. Anjiyoödem, kaşıntı, kızarıklık)[1]
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş ağrısı
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Hipotansiyon[2]
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Nazal konjesyon [1]
Hepatobiliyer hastalıklar	Yaygın	Aminotransferaz yüksekliği[4]
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Yaygın	Artmış rahim (uterin) kanaması[8]
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Ödem, sıvı tutulumu[3]

[1] Veri havuzlaştırılmış plasebo-kontrollü çalışmalardan elde edilmiştir.
[8] Ağır adet kanaması, anormal uterin kanama, intermenstrüel kanama, uterin/vajinal kanama, polimenore ve düzensiz menstrüasyon durumlarını içerir. Sıklığı kadınlardaki maruziyete bağlıdır.

Seçili advers reaksiyonların açıklaması

[2]Hipotansiyon, Masitentanın da dahil olduğu ERA kullanımıyla ilişkilendirilmektedir. PAH hastalarıyla yapılan uzun süreli, çift kör bir çalışmada, hipotansiyon masitentan 10 mg ve plasebo verilen hastaların sırasıyla %7,0 ve %4,4'ünde bildirilmiştir. Bu oranlar masitentan 10 mg grubunda 3,5 olay / 100 hasta-yıl ve plasebo grubunda 2,7 olay / 100 hasta-yıl'a karşılık gelmektedir.

[3]Ödem / sıvı tutulumu Masitentanın da dahil olduğu ERA kullanımıyla ilişkilendirilmektedir. PAH hastalarıyla yapılan uzun süreli, çift kör bir masitentan çalışmasında, masitentan 10 mg grubunda ve plasebo tedavi grubunda ödem insidansı sırasıyla %21,9 ve %20,5'tir. İdiyopatik pulmoner fibroz hastalarıyla yapılan çift kör bir çalışmada, masitentan ve plasebo tedavi gruplarında periferik ödem insidansı sırasıyla % 11,8 ve % 6,8'dir. Sistemik skleroz ile ilişkili dijital ülser hastalarıyla yapılan iki çift kör klinik çalışmada, periferik ödem insidansı masitentan 10 mg grubunda % 13,4 ile % 16,1 aralığında, plasebo grubunda % 6,2 ile % 4,5 aralığındadır.

Laboratuvar anomalileri

[4]Karaciğer aminotransferazları
PAH hastalarıyla yapılan çift kör bir çalışmada, > 3 × NÜS düzeyinde aminotransferaz (ALT/AST) artışı insidansı masitentan 10 mg ile %3,4 ve plasebo ile %4,5 oranında gözlemlenmiştir. > 5 x NÜS düzeyindeki artışlar masitentan 10 mg grubundaki hastaların %2,5'inde meydana gelirken, plasebo grubundaki hastaların %2'sinde meydana gelmiştir.

[5]Hemoglobin
PAH hastalarıyla yapılan çift kör bir çalışmada, masitentan 10 mg plaseboya kıyasla hemoglobinde 1 g/dL'lik ortalama azalma ile ilişkilendirilmiştir. Masitentan 10 mg ile tedavi edilen hastaların %8,7'sinde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %3,4'ünde hemoglobin konsantrasyonunda başlangıca göre 10 g/dL'nin altına düşen azalma bildirilmiştir.

[6]Akyuvarlar
PAH hastalarıyla yapılan çift kör bir çalışmada, masitentan 10 mg ortalama lökosit sayısında başlangıca göre 0,7 × 10^9/L'lik azalma ile ilişkilendirilirken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda değişiklik görülmemiştir.

[7]Trombositler
PAH hastalarıyla yapılan çift kör bir çalışmada, masitentan 10 mg ortalama trombosit sayısında 17 × 10^9/L'lik azalma ile ilişkilendirilirken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda ortalama azalma 11 × 10^9/L olmuştur.

Uzun süreli güvenlilik
Pivot SERAPHIN çift kör çalışmasına katılan 742 hastadan 550'si uzun süreli açık etiketli (OL) bir uzatma çalışmasına girmiştir. (OL kohortu, masitentan 10 mg'a devam eden 182 hastayı ve plasebo veya masitentan 3 mg alan ve masitentan 10 mg'a geçen 368 hastayı içermiştir.) Bu 550 hastanın medyan 3,3 yıllık maruziyet ve maksimum 10,9 yıllık maruziyet için uzun süreli takibi, SERAPHIN çift kör fazı sırasında yukarıda tarif edildiği gibi tutarlı bir güvenlilik profili göstermiştir.

Pediyatrik popülasyon
Masitentanın çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adölesanlarda güvenliliği henüz belirlenmemiştir. (bakınız Bölüm 4.2).

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 (TÜFAM)'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
BRESPA, sağlıklı gönüllülere 600 mg'a kadar tekli dozlarda uygulanmıştır. Baş ağrısı, mide bulantısı ve kusmayı içeren advers reaksiyonlar gözlemlenmiştir. Aşırı doz durumunda, gerekirse standart destekleyici önlemler alınmalıdır. Masitentanın yüksek protein bağlanma derecesi nedeniyle, diyalizin etkili olma olasılığı düşüktür.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötikgrup: Diğer antihipertansifler, pulmoner arteriyel hipertansiyon için antihipertansifler

ATC kodu: C02KX04

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

Masitentan hem ET_A hem de ET_B reseptörü üzerinde etkin olan oral olarak aktif, güçlü bir endotelin reseptör antagonisti olup, ET_A için ET_B'ye göre *in vitro* yaklaşık 100 kat daha seçicidir. Masitentan insan pulmoner arteriyel düz kas hücrelerinde ET reseptörleri için yüksek afinite ve sürekli bağlanma gösterir. Bu da vazokonstriksiyon ve düz kas hücresi proliferasyonuyla sonuçlanan ikinci haberci sistemlerin endotelin aracılı aktivasyonunu önler.

Klinik etkililik ve güvenlilik
Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonu (PAH) olan hastalarda etkililik

Semptomatik PAH'ı olan 742 hastada yürütülen çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu, olay güdümlü, Faz 3 sonuç çalışmasında (AC-055-302/SERAPHIN), hastalar morbidite ve mortalite üzerindeki uzun süreli etkiyi değerlendirmek üzere üç tedavi grubuna randomize edilmiştir (plasebo [N = 250], günde bir kez 3 mg [N = 250] ve 10 mg [N = 242] masitentan).

Başlangıçta, kaydedilen hastaların büyük kısmına (%64), oral fosfodiesteraz inhibitörleri (%61) ve / veya inhale / oral prostanoidlerle (%6) PAH için stabil dozda spesifik bir tedavi uygulanmakta idi.

Primer sonlanım noktası, çift kör tedavinin sonuna kadar ölüm, atriyal septostomi ya da akciğer nakli, intravenöz (İ.V.) ya da subkütanöz (S.C.) prostanoidlere başlanması veya 'diğer PAH kötüleşmesi' olarak tanımlanan ilk morbidite veya mortalite olayının oluşumuna kadar geçen süre olarak belirlenmiştir. 'Diğer PAH kötüleşmesi' şu üç bileşenin birlikte varlığı olarak tanımlanmıştır: 6 dakika yürüme mesafesinde (6DYM) başlangıca göre en az %15 oranında sürekli azalma, ve PAH semptomlarının kötüleşmesi (WHO fonksiyonel sınıfının veya sağ kalp yetmezliğinin kötüleşmesi) ve PAH için yeni tedavi ihtiyacı. Tüm olaylar, tedavi randomizasyonuna körleştirilen bağımsız bir karar komitesi tarafından doğrulanmıştır.

Tüm hastalar çalışmanın sonuna kadar hayati durumları açısından takip edilmiştir. Çalışma sonu, önceden belirlenen sayıda primer sonlanım noktası olayına ulaşıldığında bildirilmiştir. Tedavi sonu ile çalışma sonu arasındaki dönemde, hastalar açık etiketli masitentan 10 mg veya alternatif PAH tedavisi alabilmiştir. Medyan çift kör tedavi süresi 115 hafta olmuştur (maksimum 188 hafta masitentan tedavisi).

Tüm hastaların ortalama yaşı 46 olup (aralık: 12-85 yaş; 20 hasta 18 yaş altı, 706 hasta 18-74 arası ve 16 hasta 75 yaş ve üzeri), gönüllülerin büyük kısmı beyaz ırk (%55) ve kadındır (%77). Hastaların yaklaşık %52, %46 ve %2'si sırasıyla WHO fonksiyonel sınıf II, III ve IV'tedir.

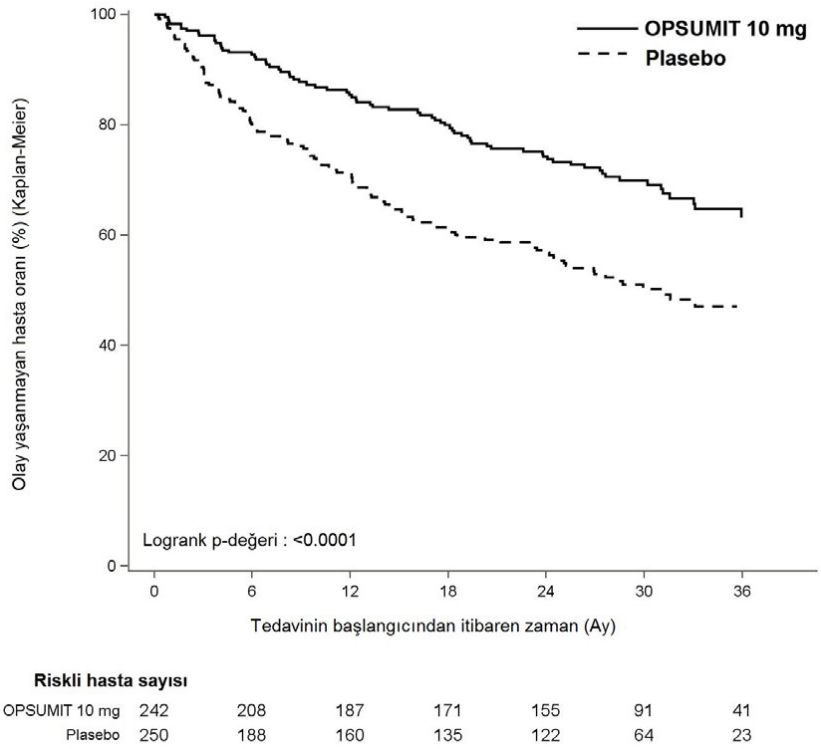
Çalışma popülasyonundaki en yaygın etiyoloji idiyopatik veya kalıtsal PAH olup (%57), takip eden etiyolojiler bağ doku hastalıklarına bağlı PAH (%31), düzeltilmiş basit konjenital kalp hastalığı ile ilişkili PAH (%8) ve diğer etiyolojilerle ilişkili PAH'tır (ilaç ve toksinler [%3] ve HIV [%1]).

Sonlanım noktaları

Masitentan 10 mg tedavisi, tedavi sonuna kadar kompozit morbidite-mortalite sonlanım noktasında plaseboya göre %45 oranında risk azalması sağlamıştır (tehlike oranı [HR] 0,55; %97,5 GA: 0,39 ile 0,76; logrank $p < 0,0001$) [Şekil 1 ve Tablo 1]. Tedavi etkisi erken ortaya çıkmış ve çalışma boyunca sürmüştür.

Masitentan 10 mg'ın primer sonlanım noktası üzerindeki etkililiği, monoterapi durumunda, tüm WHO FS gruplarında (I/II ve III/IV) ve yaş, cinsiyet, etnik köken, coğrafi bölge ve etiyoloji alt grupları arasında tutarlı olmuştur.

Şekil 1. SERAPHIN'de ilk morbidite-mortalite olayına ilişkin Kaplan-Meier tahminleri



Tablo 1. Sonuç olaylarının özeti

Sonlanım noktası ve İstatistikler	**Olay yaşayan hastalar**		**Tedavi Karşılaştırması: Masitentan 10 mg ve Plasebo**			
	Plasebo (N = 250)	**Masitentan 10 mg (N = 242)**	**Mutlak Risk Azalması**	**Relatif Risk Azalması (%97,5 GA)**	**HR[a] (%97,5GA)**	**Logrank p değeri**
Morbidite-mortalite olayı [b]	%53	%37	%16	%45 (%24; %61)	0,55 (0,39;0,76)	< 0,0001
Ölüm[c] n (%)	19 (%7,6)	14 (%5,8)	%2	%36 (−%42; %71)	0,64 (0,29;1,42)	0,20
PAH Kötüleşmesi n (%)	93 (%37,2)	59 (%24,4)	%13	%49 (%27, %65)	0,51 (0,35;0,73)	< 0,0001
i.v./s.c. Prostanoide Başlama n (%)	6 (%2,4)	1 (%0,4)	%2			
a = Cox Oransal Tehlike Modeline göre b = 36 ayda olay yaşayan hasta %'si = 100 × (1 - KM tahmini) c= önceki kötüleşmeden bağımsız olarak tedavi sonuna kadar tüm nedenlere bağlı ölüm						

Çalışma sonuna kadar tüm nedenlere bağlı ölüm sayısı masitentan 10 mg grubunda 35 ve plasebo grubunda 44'tür (HR 0,77; %97,5 GA: 0,46 ile 1,28).

Tedavi sonuna kadar PAH'a bağlı ölüm veya PAH nedeniyle hastaneye yatma riski, masitentan 10 mg (50 olay) alan hastalarda plaseboya göre (84 olay) %50 oranında azalmıştır (HR 0,50; %97,5 GA: 0,34 ile 0,75; logrank p < 0,0001). 36 ayda, plasebo alan hastaların %44,6'sı ve masitentan 10 mg alan hastaların %29,4'ü (Mutlak Risk Azalması = %15,2) PAH nedeniyle hastaneye yatırılmış veya PAH'a bağlı bir nedenden ölmüştür.

Semptomatik sonlanım noktaları
Egzersiz kapasitesi sekonder sonlanım noktası olarak değerlendirilmiştir. Masitentan 10 mg tedavisi 6. ayda 6DYM'de 22 metrelik plaseboya göre düzeltilmiş ortalama artış sağlamıştır (%97,5 GA: 3 ile 41; p = 0,0078). 6DYM'nin fonksiyonel sınıfa göre değerlendirmesi, FS III/IV olan hastalarda başlangıçtan 6. Aya kadar 37 metrelik plaseboya göre düzeltilmiş ortalama artışla (%97,5 GA: 5 ile 69) ve FS I/II olan hastalarda 12 metrelik artışla sonuçlanmıştır (%97,5 GA: -8 ile 33). Masitentan ile elde edilen 6DYM artışı çalışma süresince korunmuştur.

Plaseboya göre 6. aydaWHO FS iyileşmesi olasılığı, masitentan 10 mg tedavisi ile %74 daha fazla bulunmuştur (risk oranı 1,74; %97,5 GA: 1,10 ile 2,74; p = 0,0063).

Masitentan 10 mg, SF-36 anketiyle değerlendirildiği üzere yaşam kalitesini artırmıştır.

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 plaseboya göre, pulmoner vasküler dirençte medyan %36,5 (%97,5 GA: %21,7 ile %49,2) azalma ve kardiyak indekste medyan 0,58 L/dk./m2 (%97,5 GA: 0,28 ile 0,93 L/dk./m2) artış elde etmiştir.

Uzun süreli PAH verileri
SERAPHIN çalışmasının çift kör (DB) fazında masitentan 10 mg ile tedavi edilen ve 182'si açık etiketli (OL) uzatma çalışmasında (SERAPHIN OL) masitentan ile devam eden (DB/OL kohortu) 242 hastanın uzun süreli takibinde, 1, 2, 5, 7 ve 9 yılın sonunda Kaplan-Meier sağkalım tahminleri sırasıyla %95, %89, %73, %63 ve %53'tür. Medyan takip süresi 5,9 yıldır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Masitentan ve aktif metabolitinin farmakokinetikleri ağırlıklı olarak sağlıklı gönüllülerde belgelenmiştir. PAH hastalarında masitentana maruziyet, sağlıklı gönüllülere göre yaklaşık 1,2 kat daha yüksektir. Hastalarda masitentana göre yaklaşık 5 kat daha az güçlü olan aktif metabolite maruziyet sağlıklı gönüllülere göre yaklaşık 1,3 kat daha yüksek olmuştur. Masitentanın PAH hastalarındaki farmakokinetikleri hastalığın şiddetinden etkilenmemiştir.

Tekrarlı uygulamadan sonra masitentan farmakokinetikleri 30 mg'a kadar (30 mg dahil) dozla orantılıdır.

Emilim
Film kaplı tabletler için masitentanın maksimum plazma konsantrasyonlarına uygulamadan yaklaşık 8-9 saat sonra ulaşılır. Ardından, masitentan ve aktif metabolitinin 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 yemekle birlikte veya yemekten bağımsız olarak alınabilir.

Dağılım
Masitentan ve aktif metaboliti temelde albümin ve daha düşük ölçüde alfa1-asit glikoprotein olmak üzere plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (> %99). Masitentan ve aktif metaboliti ACT-132577, masitentan ve ACT-132577 için sırasıyla yaklaşık 50 L ve 40 L olan görünür dağılım hacminden (Vss/F) anlaşıldığı üzere dokulara iyi bir şekilde dağılır.

Biyotransformasyon
Masitentanın dört primer metabolik yolağı vardır. Sülfamidin oksidatif depropilasyonu farmakolojik olarak aktif metaboliti verir. Bu reaksiyon, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C19'un küçük katkılarıyla birlikte ağırlıklı olarak CYP3A4 (yaklaşık %99) olmak üzere sitokrom P450 sistemine bağlıdır. Aktif metabolit insan plazmasında dolaşıma girer ve farmakolojik etkiye katkıda bulunuyor olabilir. Diğer metabolik yolaklar farmakolojik aktivitesi olmayan ürünler verir. Bu yolaklar için, CYP2C9 baskın bir rol oynarken, CYP2C8, CYP2C19 ve CYP3A4 minör katkı sağlar.

Eliminasyon
Masitentan yalnızca kapsamlı metabolizmadan sonra atılır. Ana atılım yolu idrar olup, dozun yaklaşık %50'si idrarla atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:
Özel popülasyonlar
Yaş, cinsiyet veya etnik kökenin masitentan ve aktif metabolitinin farmakokinetikleri üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur.

Böbrek yetmezliği
Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda masitentan ve aktif metabolitine maruziyet, sırasıyla, yaklaşık 1,3 ve 1,6 kat artmıştır. Bu artış klinik olarak anlamlı kabul edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği
Hafif, orta derece ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda masitentana maruziyet sırasıyla %21, %34 ve %6 oranında azalırken, aktif metabolitine maruziyet sırasıyla %20, %25 ve %25 oranında azalmıştır. Bu azalma klinik olarak ilgili kabul edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Masitentan, köpeklerde terapötik insan maruziyetine benzer maruziyetlerde kan basıncını düşürmüştür. 4-39 haftalık tedaviden sonra insan maruziyetinin 17 katı olan düzeylerde koroner arterlerde intimal kalınlaşma gözlemlenmiştir. Türe özgü hassasiyet ve güvenlik marjına bağlı olarak, bu bulgu insanla ilgisiz kabul edilmiştir.

Fare, sıçan ve köpeklerde masitentan tedavisinden sonra karaciğer ağırlığında artış ve hepatoselüler hipertrofi gözlemlenmiştir. Bu değişiklikler büyük oranda tersinir olup, karaciğerin artan metabolik talebe olumsuz olmayan adaptasyonu olarak kabul edilmiştir.

Masitentan, fare karsinojenisite çalışmasında tüm dozlarda nazal kavitenin submukozasında minimum ile hafif mukozal hiperplazi ve enflamatuvar infiltrasyona neden olmuştur. 3 aylık fare toksisitesi çalışması veya sıçan ve köpek çalışmalarında hiçbir nazal kavite bulgusu kaydedilmemiştir.

Masitentan standart *in vitro* ve *in vivo* test bataryasında genotoksik bulunmamıştır. Masitentan, insan maruziyetinin 24 katına kadar maruziyetlerde tek dozdan sonra *in vivo* fototoksik bulunmamıştır.
2 yıl süren karsinojenisite çalışmaları, sıçan ve farelerde insan maruziyetinin sırasıyla 18 ve 116 katı olan maruziyetlerde karsinojenik potansiyel ortaya koymamıştır.

Erkek sıçan ve köpeklerle yapılan kronik toksisite çalışmalarında, sırasıyla 11,6 ve 5,8 güvenlik marjıyla testiküler tübüler dilatasyon gözlemlenmiştir. Tübüler dilatasyon tamamen tersinirdir. Sıçanlarda 2 yıllık tedaviden sonra insan maruziyetinin 4 katı olan dozlarda testiküler tübüler atrofi görülmüştür. Sıçanlarda ömür boyu süren karsinojenisite çalışmasında ve köpeklerde tekrarlı doz toksisite çalışmasında, sıçanlarda 9,7 ve köpeklerde 23 güvenlik marjı veren maruziyetlerde hipospermatogenez gözlemlenmiştir. Fertilite için güvenlik marjları erkek sıçanlarda 18 ve dişi sıçanlarda 44 olarak belirlenmiştir. 2 yıla kadar süren tedaviden sonra farelerde herhangi bir testiküler bulgu kaydedilmemiştir.

Masitentan, tavşan ve sıçanlarda test edilen tüm dozlarda teratojenik bulunmuştur. Her iki türde kardiyovasküler anomaliler ve mandibular ark füzyon anomalileri tespit edilmiştir.
Masitentanın dişi sıçanlara geç gebelik döneminden emzirme dönemine kadar insan maruziyetinin 5 katı olan maternal maruziyetlerde uygulanması, yavru sağkalımında azalmaya ve geç intrauterin ömrü sırasında ve emzirme döneminde süt aracılığıyla masitentana maruz kalan yavrunun üreme kabiliyetinde bozulmaya neden olmuştur.

Juvenil sıçanlara doğum sonrası 4. Gün ile 14. Gün arasında uygulanan tedavi, vücut ağırlığı artışında azalmaya neden olarak, gelişim üzerinde sekonder etkilere (testis inmesinde hafif gecikme, uzun kemik uzunluğunda tersinir azalma, uzun süreli östrus siklusu) yol açmıştır. İnsan maruziyetinin 7 katı olan maruziyetlerde pre-implantasyon ve post-implantasyon kaybında hafif artış, ortalama yavru sayısında azalma, testis ve epididimis ağırlığında azalma gözlemlenmiştir. Testiküler tübüler atrofi ve üreme değişkenleri ile sperm morfolojisi üzerindeki minimum etkiler insan maruziyetinin 3,8 katı olan maruziyetlerde kaydedilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı laktoz monohidrat)
Mikrokristalin Selüloz PH 101
Kroskarmelloz sodyum
Polivinilpirolidon K30
Mikrokristalin selüloz PH 102
Polisorbat 80

Magnezyum stearat

Film Kaplama
Opadry AMB II White 88A180040

Polivinil alkol
Talk
Titanyum dioksit (E171)
GMCC Tip 1
Sodyum lauril sülfat

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
28 film tablet içeren Alüminyum / Alüminyum folyo blister ve karton kutu içerisinde.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
34394 Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
2026/313

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 31.07.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
-