

# Opsynvi<sup>®</sup>, la nueva combinación de fármacos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial

**Lorena Vidal Gil.**

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante.

---

*La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad rara, progresiva, incapacitante y mortal, causada por el remodelamiento de los vasos sanguíneos. Opsynvi<sup>®</sup>, la combinación de macitentan y tadalafilo en un único comprimido presenta una mayor efectividad que el tratamiento en monoterapia. Además, la administración en una única dosis diaria facilita la adherencia al tratamiento.*

La HAP se caracteriza por la constricción de las arterias pulmonares, aumento de la presión arterial pulmonar y finalmente insuficiencia cardíaca <sup>(1,2,3,4)</sup>. Los síntomas de la HAP incluyen, entre otros, dificultad para respirar, dolor torácico, mareos, desmayos y fatiga <sup>(1,2)</sup>. Sin embargo, el diagnóstico de la enfermedad se realiza de manera tardía, ya que los estadios iniciales son asintomáticos o con síntomas leves inespecíficos <sup>(1)</sup>. Los tratamientos actuales se basan en la combinación de fármacos, destinada al tratamiento de la sintomatología, de acuerdo con la evolución de la enfermedad <sup>(1)</sup>. Esta terapia implica que los pacientes tomen varios medicamentos, ya que hasta el momento no se disponía de un único medicamento dirigido a dos dianas diferentes <sup>(4)</sup>. Opsynvi<sup>®</sup>, aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos en 2024, combina macitentan (10mg) y tadalafilo (40mg), dos fármacos comúnmente utilizados para el tratamiento de la enfermedad, en un único comprimido <sup>(3,5)</sup>.

En la HAP, el sistema de unión de la endotelina se encuentra sobreactivado, provocando engrosamiento de la pared arterial <sup>(4)</sup>. El macitentan, un antagonista de los receptores de endotelina (ERA, por sus siglas en inglés) <sup>(1,3,4)</sup>, actúa impidiendo la unión de la endotelina (ET)-1 a los receptores ET-A y ET-B, reduciendo el riesgo de empeoramiento clínico <sup>(4)</sup>, fue aprobado por la FDA en 2013 para el tratamiento de la enfermedad <sup>(6)</sup>.

El fármaco tadalafilo, aprobado para el tratamiento de la HAP en 2009 por la FDA <sup>(7)</sup>, es un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) <sup>(1,3,4)</sup> que actúa descomponiendo el cGMP, promoviendo la relajación muscular y el ensanchamiento de los vasos <sup>(4)</sup>.

La aprobación de Opsynvi<sup>®</sup> se produjo tras obtener los resultados del ensayo clínico en fase III, DUE (NCT03904693), multicéntrico y doble ciego. El estudio incluyó 187 pacientes, tratados con una combinación de ambos fármacos (n=108), macitentan (n= 35) y tadalafilo (n=44). El estudio incluyó pacientes de 18 años o mayores diagnosticados con HAP, con presión pulmonar arterial media  $\geq 25$  mm Hg, presión arterial de enclavamiento o telediastólica del ventrículo izquierdo  $\leq 15$  mm Hg y resistencia vascular pulmonar  $\geq 240$  dins/cm <sup>(5)</sup>. Además, los pacientes no debían estar recibiendo tratamiento o debían encontrarse con monoterapia con ARE o PDE5i durante al menos 3 meses, con concentración estable, previo a cateterismo cardiaco derecho basal. Los pacientes naïve fueron aleatorizados 2:1:1 mientras que aquellos pacientes tratados con macitentan o tadanafilo fueron aleatorizados 2:1 <sup>(8)</sup>. Durante la fase de titulación, los pacientes recibieron 10 mg de macitentan, 20 mg de tadalafilo o ambos fármacos en comprimidos separados, una vez al día. Durante la segunda semana, la dosis de tadalafilo se incrementó a 40 mg diarios. Aquellos pacientes que ya recibían una dosis estable de inhibidores de PDE5 no

requirieron fase de titulación, administrándose tadalafilo 40 mg desde el inicio del tratamiento. Durante la fase de mantenimiento, que comenzó el día 15 del estudio, los pacientes recibieron la combinación farmacológica, macitentan 10 mg o tadalafilo 40 mg, una vez al día, en dos comprimidos independientes. El estudio se realizó durante 16 semanas y aquellos pacientes tratados con la combinación de fármacos continuaron el tratamiento hasta 24 meses recibiendo un único comprimido (Opsynvi®) que incluía ambos fármacos. En el estudio se incluyeron los controles correspondientes<sup>(8)</sup>. Los resultados mostraron una reducción significativa de la resistencia vascular pulmonar con Opsynvi® comparado con monoterapia con macitentan o tadalafilo<sup>(5,8)</sup> con una seguridad y tolerabilidad comparable. Los efectos adversos incluyeron dolor de cabeza, edema, diarrea, anemia, hipotensión y problemas hepáticos<sup>(8)</sup>.

Actualmente, Opsynvi® se encuentra en revisión por la Agencia Europea del Medicamento<sup>(9)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Macitentan and Tadalafil (Opsynvi): CADTH Reimbursement Review. (2022). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
2. Macitentan and Tadalafil (Opsynvi): CADTH Reimbursement Recommendation. (2022). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
3. <https://www.prnewswire.com/news-releases/us-fda-approves-opsynvi-macitentan-and-tadalafil-as-the-first-and-only-once-daily-single-tablet-combination-therapy-for-patients-with-pulmonary-arterial-hypertension-pah-302097530.html>
4. <https://www.drugs.com/opsynvi.html>
5. <https://www.ajmc.com/view/fda-approves-macitentan-tadalafil-combination-tablet-for-pulmonary-arterial-hypertension>
6. <https://go.drugbank.com/drugs/DB08932>
7. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00820>
8. Grünig E, Jansa P, Fan F, Hauser JA, Pannaux M, Morganti A, Rofael H, Chin KM. Randomized Trial of Macitentan/Tadalafil Single-Tablet Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Jan 30;83(4):473-484. doi: 10.1016/j.jacc.2023.10.045. PMID: 38267108.
9. <https://www.jnj.com/media-center/press-releases/janssen-submits-marketing-authorisation-application-to-the-european-medicines-agency-ema-seeking-approval-of-single-tablet-combination-therapy-stct-of-macitentan-and-tadalafil-for-treatment-of-patients-with-pulmonary-arterial-hypertension-pah>