

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Yuvanci 10 mg/20 mg potahované tablety  
Yuvanci 10 mg/40 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Yuvanci 10 mg/20 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg macitentanu a 20 mg tadalafilu.

### Yuvanci 10 mg/40 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg macitentanu a 40 mg tadalafilu.

### Pomocná látka (pomocné látky) se známým účinkem

Jedna 10mg/20mg potahovaná tableta obsahuje přibližně 147 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Jedna 10mg/40mg potahovaná tableta obsahuje přibližně 253 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

### Yuvanci 10 mg/20 mg potahované tablety

Růžové, podlouhlé potahované tablety o rozměrech 13 mm × 6 mm s vyraženým označením „1020“ na jedné straně a „MT“ na druhé straně.

### Yuvanci 10 mg/40 mg potahované tablety

Bílé až bělavé, podlouhlé potahované tablety o rozměrech 15 mm × 7 mm s vyraženým označením „1040“ na jedné straně a „MT“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Yuvanci je indikován jako substituční terapie k dlouhodobé léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) u dospělých pacientů s funkční třídou II až III dle WHO, kteří jsou již léčeni kombinací macitentanu a tadalafilu podávanými souběžně ve formě samostatných tablet.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu může zahájit a monitorovat pouze lékař se zkušenostmi s léčbou PAH.

## Dávkování

Doporučená dávka přípravku Yuvanci je jedna 10mg/40mg tableta užívaná perorálně jednou denně.

- U pacientů, kteří jsou v současné době léčeni 10 mg macitentanu a 40 mg tadalafilu ve formě samostatných tablet, použijte tabletu přípravku Yuvanci 10 mg/40 mg
- U pacientů, kteří jsou v současné době léčeni 10 mg macitentanu a 20 mg tadalafilu ve formě samostatných tablet, použijte tabletu přípravku Yuvanci 10 mg/20 mg. Dávku lze podle snášenlivosti zvýšit na 10/40 mg jednou denně.

Přípravek Yuvanci se má užívat každý den přibližně ve stejnou dobu.

## Vynechaná dávka

Pokud pacient vynechá dávku přípravku Yuvanci, má ji užít co nejdříve a další dávku pak užít v pravidelném plánovaném čase. Pokud byla dávka vynechána, pacient nemá užít dvě dávky ve stejný čas.

## Zvláštní populace

### *Starší osoby*

U pacientů starších 65 let není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

### *Porucha funkce ledvin*

Užívání přípravku Yuvanci se nedoporučuje u pacientů podstupujících dialýzu ani u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není potřeba dávku upravovat (viz body 4.4 a 5.2).

### *Porucha funkce jater*

Přípravek Yuvanci je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, s cirhózou nebo bez ní (třída C dle Childa a Pugh) nebo s jaterními aminotransferázami klinicky významně zvýšenými na více než 3násobek horní hranice normálu (> 3×ULN); (viz bod 4.3). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (třída A nebo B dle Childa a Pugh) není potřeba dávku upravovat (viz body 4.4 a 5.2).

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Yuvanci u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla hodnocena. Nejsou dostupné žádné údaje.

## Způsob podání

K perorálnímu podání.

Potahované tablety nelze lámat a mají se polykat celé a zapíjet vodou, s jídlem nebo bez jídla. Vliv lámání nebo drcení nebyl zkoumán.

### 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na kteroukoli z léčivých látek nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Akutní infarkt myokardu během posledních 90 dní.
- Těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Ženy ve fertilním věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci (viz body 4.4 a 4.6).
- Kojení (viz bod 4.6).
- Pacienti s těžkou poruchou funkce jater, s cirhózou nebo bez ní (třída C dle Childa a Pugh) (viz body 4.2 a 4.4).
- Výchozí hodnoty jaterních aminotransferáz (aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo alaninaminotransferázy (ALT)  $> 3 \times \text{ULN}$ ) (viz body 4.2 a 4.4).
- Závažná hypotenze ( $< 90/50$  mmHg).
- Souběžné podávání s nitráty nebo stimulanty guanylátcyklázy (jako je riociguát, viz bod 4.5).
- Pacienti s neareritickou formou přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION) v anamnéze.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Jaterní funkce

S PAH a antagonisty endothelinového receptoru (ERA) byly spojeny zvýšené hodnoty jaterních aminotransferáz (AST a ALT) (viz bod 4.8). Přípravek Yuvanci je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, s cirhózou nebo bez ní (třída C dle Childa a Pugh) nebo se zvýšenými hodnotami jaterních aminotransferáz na více než 3násobek horní hranice normálu ( $> 3 \times \text{ULN}$ ). Před zahájením léčby přípravkem Yuvanci se mají provést testy jaterních enzymů (viz body 4.2 a 4.3).

Pacienti se mají sledovat s ohledem na známky poruchy funkce jater a doporučuje se monitorovat hodnoty ALT a AST každý měsíc. Pokud se objeví přetrvávající, nevysvětlené, klinicky významné zvýšení hladin aminotransferáz nebo pokud je zvýšení doprovázeno zvýšením bilirubinu na  $> 2 \times \text{ULN}$  nebo klinickými příznaky poškození jater (např. žloutenka), je nutno léčbu přípravkem Yuvanci ukončit.

U pacientů, kteří neměli klinické známky poškození jater, lze opětovné nasazení přípravku Yuvanci zvážit poté, co se hladiny jaterních enzymů vrátí do normálního rozmezí. Doporučuje se porada s hepatologem.

#### Používání u žen ve fertilním věku

Léčbu přípravkem Yuvanci lze u žen ve fertilním věku zahájit pouze, pokud se ověří nepřítomnost těhotenství, poskytne se příslušné poučení o antikoncepci a používá se spolehlivá antikoncepce (viz body 4.3 a 4.6). Ženy nemají otěhotnět 1 měsíc po ukončení léčby přípravkem Yuvanci. Během léčby přípravkem Yuvanci se doporučuje provádět každý měsíc těhotenský test, aby bylo možno těhotenství zjistit včas.

#### Koncentrace hemoglobinu

S antagonisty endothelinového receptoru (ERA) včetně macitentanu se spojuje pokles koncentrací hemoglobinu (viz bod 4.8). V placebem kontrolovaných studiích nebyly poklesy koncentrace hemoglobinu související s macitentanem progresivní, stabilizovaly se po prvních 4 až 12 týdnech léčby a během chronické léčby byly nadále stabilní. U macitentanu a jiných antagonistů endothelinového

receptoru byly hlášeny případy anemie vyžadující transfuzi krvinek. Zahájení léčby přípravkem Yuvanci u pacientů s těžkou anemií se nedoporučuje. Doporučuje se změření koncentrací hemoglobinu před zahájením léčby přípravkem Yuvanci a testy během léčby opakovat podle klinických indikací.

### Plicní venookluzivní nemoc

U vazodilatačních látek (zejména prostacyklinů) byly při jejich použití u pacientů s plicní venookluzivní nemocí hlášeny případy plicního edému. Pokud se tedy při podávání přípravku Yuvanci pacientům s PAH objeví známky plicního edému, je nutno zvážit možnost plicní venookluzivní nemoci. Jelikož o podávání přípravku Yuvanci pacientům s venookluzivní chorobou neexistují žádné klinické údaje, podávání přípravku Yuvanci takovým pacientům se nedoporučuje.

### Zrak

V souvislosti s podáváním tadalafilu a jiných inhibitorů PDE5 byly hlášeny poruchy zraku, včetně centrální serózní chorioretinopatie (CSCR), a případy NAION. Většina případů CSCR odezněla spontánně po ukončení léčby tadalafillem. Pokud jde o NAION, analýzy observačních údajů naznačují zvýšené riziko akutního NAION u mužů s erektilní dysfunkcí po expozici tadalafilu nebo jiným inhibitorům PDE5. Všichni pacienti užívající přípravek Yuvanci mají být poučeni, aby v případě náhlé poruchy zraku, zhoršení zrakové ostrosti a/nebo zkráceného vidění přestali přípravek Yuvanci užívat a ihned se poradili s lékařem (viz bod 4.3). Pacienti se známými dědičnými degenerativními poruchami sítnice, včetně retinitis pigmentosa, nebyli do klinických studií zařazováni, použití u těchto pacientů se nedoporučuje.

### Zhoršení nebo náhlá ztráta sluchu

Po použití tadalafilu byly hlášeny případy náhlé ztráty sluchu. I když v některých případech byly přítomny další rizikové faktory (jako je věk, diabetes, hypertenze, ztráta sluchu v anamnéze a související choroby pojivové tkáně), je nutno pacienty poučit, aby v případě náhlého zhoršení nebo ztráty sluchu ihned vyhledali lékařskou pomoc.

### Priapismus a anatomické deformace penisu

U mužů léčených inhibitory PDE5 byl hlášen priapismus. Pacienti s erekcí trvající 4 hodiny nebo déle musí být poučeni, aby ihned vyhledali lékařskou pomoc. Pokud se priapismus neléčí ihned, může dojít k poškození tkáně penisu a trvalé ztrátě potence. Přípravek Yuvanci se musí používat s opatrností u pacientů s anatomickými deformacemi penisu (jako je angulace, fibróza kavernózního tělesa nebo Peyronieho choroba) nebo u pacientů se stavy predisponujícími k priapismu (jako je srpkovitá anemie, mnohočetný myelom nebo leukémie).

### Porucha funkce ledvin

S používáním přípravku Yuvanci u pacientů podstupujících dialýzu nejsou žádné zkušenosti, proto se přípravek Yuvanci u této populace nedoporučuje. Používání přípravku Yuvanci u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2). U pacientů s poruchou funkce ledvin může být během léčby macitentanem vyšší riziko hypotenze a anemie. Proto se má během užívání přípravku Yuvanci zvážit sledování krevního tlaku a hemoglobinu.

### Interakce

Používání přípravku Yuvanci je třeba se vyhnout u pacientů chronicky užívajících silné induktory CYP3A4 a nedoporučuje se u pacientů souběžně užívajících silné inhibitory CYP3A4. Opatrnosti je třeba, pokud se přípravek Yuvanci podává souběžně se středně silnými inhibitory CYP3A4 a CYP2C9 (viz bod 4.5).

### Kardiovaskulární onemocnění

Používání přípravku Yuvanci se nedoporučuje u pacientů s kterýmkoli z následujících kardiovaskulárních stavů, protože nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

- klinicky významné onemocnění aorty a mitrální chlopně
- perikardiální konstrikce
- restriktivní nebo městnavá kardiomyopatie
- významná dysfunkce levé komory
- život ohrožující arytmie
- symptomatická ischemická choroba srdeční
- nekontrolovaná hypertenze.

Tadalafil má systémové vazodilatační vlastnosti, které mohou vést k přechodným poklesům krevního tlaku. Lékaři musí pečlivě zvážit, zda jejich pacienti s určitými základními onemocněními, jako je závažná obstrukce výtoky z levé komory, deplece tekutin, autonomní hypotenze nebo pacienti s klidovou hypertenzí, nemohou být takovými vazodilatačními účinky nepříznivě ovlivněni.

U pacientů, kteří užívají alfa<sub>1</sub> blokátory, může někdy souběžné podávání tadalafilu vést k symptomatické hypotenzii. Proto se nedoporučuje kombinace přípravku Yuvanci a doxazosinu.

V dvojitě zaslepené části studie A DUE byly během jednoho měsíce od zahájení léčby přípravkem Yuvanci u pacientů ve věku nad 65 let, kteří před tím nebyli léčeni specifickými léčivými na PAH, hlášeny případy srdečního selhání (n = 4). Dva ze čtyř případů se upravily během léčby, zatímco zbývající dva pacienti léčbu vysadili z důvodu jiných nežádoucích účinků [nově stanovená diagnóza plicní venookluzivní nemoci (vyloučení podle protokolu studie) a anemie].

### Pomocné látky se známým účinkem

Přípravek Yuvanci obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se známými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Farmakokinetické interakce

*Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Yuvanci*

#### Silné induktory CYP3A4

Silné induktory CYP3A4, včetně rifampicinu, třezalky tečkované, karbamazepinu a fenytoinu mohou snižovat účinnost přípravku Yuvanci. Souběžnému užívání přípravku Yuvanci je nutno se vyhnout.

Rifampicin (600 mg denně) snížil expozici macitentanu v rovnovážném stavu o 79 %, ale expozici aktivnímu metabolitu neovlivňoval.

Rifampicin (600 mg denně) snížil AUC tadalafilu o 88 % a  $C_{\max}$  o 46 % v porovnání s hodnotami AUC a  $C_{\max}$  pro tadalafil samotný (10 mg).

#### Silné inhibitory CYP3A4

Kombinace přípravku Yuvanci se silnými inhibitory CYP3A4, jako je itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, klarithromycin, telithromycin, nefazodon, ritonavir a sachinavir, se nedoporučuje.

Ketokonazol (400 mg jednou denně) zvýšil expozici macitentanu přibližně 2krát. Expozice aktivnímu metabolitu macitentanu se snížila o 26 %.

Ketokonazol (200 mg denně) zvýšil expozici tadalafilu (10 mg) po jedné dávce (AUC) 2krát a  $C_{\max}$  o 15 % v porovnání s hodnotami AUC a  $C_{\max}$  tadalafilu samotného.

Ketokonazol (400 mg denně) zvýšil expozici tadalafilu (20 mg) po jedné dávce (AUC) 4krát a  $C_{\max}$  o 22 %.

Ritonavir (200 mg dvakrát denně), což je inhibitor CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, zvyšoval expozici tadalafilu (20 mg) po jedné dávce (AUC) 2krát beze změny  $C_{\max}$ .

Ritonavir (500 mg nebo 600 mg dvakrát denně) zvyšoval expozici tadalafilu (20 mg) po jedné dávce (AUC) o 32 % a snižoval  $C_{\max}$  o 30 %.

#### Duální středně silné inhibitory CYP3A4 a CYP2C9

Při podávání přípravku Yuvanci souběžně se středně silnými duálními inhibitory CYP3A4 a CYP2C9 (např. flukonazol a amiodaron) je nutná opatrnost.

Flukonazol 400 mg denně, což je středně silný duální inhibitor CYP3A4 a CYP2C9, může na základě fyziologicky založeného farmakokinetického (PBPK) modelování zvyšovat expozici macitentanu přibližně 3,8krát. Nicméně k žádné klinicky relevantní změně expozice aktivnímu metabolitu macitentanu nedošlo. Je třeba vzít v úvahu nejistoty takového modelování.

#### Souběžné podávání středně silných inhibitorů CYP3A4 se středně silnými inhibitory CYP2C9

Středně silný inhibitor CYP3A4 (např. ciprofloxacin, cyklosporin, diltiazem, erythromycin, verapamil) a středně silný inhibitor CYP2C9 (např. mikonazol a piperin) je třeba podávat s opatrností, pokud se podávají souběžně s přípravkem Yuvanci.

#### Souběžné podávání středně silných inhibitorů CYP3A

Cyklosporin A (100 mg dvakrát denně), což je kombinovaný inhibitor CYP3A4 a OATP, v *in vivo* studiích nenarušoval klinicky relevantní měrou expozici macitentanu a jeho aktivnímu metabolitu v rovnovážném stavu.

#### *Vliv přípravku Yuvanci na jiné léčivé přípravky*

### Perorální antikoncepce

Ve studiích *in vivo* macitentan 10 mg jednou denně neovlivňoval farmakokinetiku perorální antikoncepce (norethisteron 1 mg a ethinylestradiol 35 µg). V rovnovážném stavu tadalafil (40 mg jednou za den) zvyšoval expozici ethinylestradiolu (AUC) o 26 % a  $C_{max}$  o 70 % v porovnání s perorální antikoncepcí podávanou s placebem. Na levonorgestrel neměl tadalafil statisticky významný vliv, což naznačuje, že vliv na ethinylestradiol je důsledkem inhibice sulfatace ve střevě způsobené tadalafillem. Klinická relevance tohoto zjištění je nejasná, nicméně u uživatelů přípravku Yuvanci je spolehlivá antikoncepce povinná (viz bod 4.6).

### Terbutalin

Podobné zvýšení AUC a  $C_{max}$  pozorované u ethinylestradiolu lze očekávat při perorálním podávání terbutalinu, pravděpodobně v důsledku inhibice sulfatace ve střevě způsobené tadalafillem. Klinická relevance tohoto zjištění je nejasná.

### Substráty CYP1A2 (např. theofylin)

Pokud se tadalafil 10 mg podával s theofylinem (neselektivním inhibítorem fosfodiesterázy), k žádné farmakokinetické interakci nedošlo. Jediným farmakodynamickým účinkem bylo malé (3,5 tepů za minutu) zvýšení tepové frekvence.

### Substráty CYP2C9 (např. R-warfarin)

Macitentan podávaný v opakovaných dávkách 10 mg jednou denně neměl po jednorázové dávce 25 mg warfarinu žádný vliv na expozici S-warfarinu (substrát CYP2C9) ani R-warfarinu (substrát CYP3A4). Farmakodynamické účinky warfarinu na mezinárodní normalizovaný poměr (INR) nebyly macitentanem ovlivněny. Farmakokinetika macitentanu a jeho aktivního metabolitu nebyla warfarinem ovlivněna. Tadalafil (10 a 20 mg) neměl žádný klinicky významný účinek na expozici (AUC) S-warfarinu ani R-warfarinu, ani tadalafil neměl vliv na změny protrombinového času navozené warfarinem a nepotencoval prodloužení času krvácení způsobené kyselinou acetylsalicylovou.

### Substráty glykoproteinu P (např. digoxin)

Tadalafil (40 mg jednou denně) neměl žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku digoxinu (substrát P-gp).

### Léčiva, která jsou substráty proteinu rezistence rakoviny prsu (breast cancer resistance protein, BCRP):

Ve studiích *in vivo* neovlivňoval macitentan 10 mg jednou denně farmakokinetiku léčiv, která jsou substráty BCRP, (riociguát 1 mg; rosuvastatin 10 mg).

### Farmakodynamické interakce

#### Nitráty

V klinických studiích bylo prokázáno, že tadalafil (5, 10 a 20 mg) posiluje hypotenzní účinky nitrátů. Tato interakce trvala déle než 24 hodin a nebyla detekovatelná po uplynutí 48 hodin od poslední dávky tadalafilu. Proto je podávání přípravku Yuvanci pacientům, kteří užívají jakoukoli formu organického nitrátu, jako je nitroglycerin, isosorbid a amylnitrat, kontraindikováno (viz bod 4.3).



### *Riociguát*

V klinických studiích bylo prokázáno, že riociguát posiluje hypotenzní účinky inhibitorů PDE5. U hodnocené populace nebyly získány žádné důkazy o příznivém klinickém účinku této kombinace. Souběžné užívání riociguátu s inhibitory PDE5, včetně tadalafilu, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

### *Antihypertenziva (včetně blokátorů vápníkového kanálu)*

Souběžné podávání doxazosinu (4 a 8 mg denně) a tadalafilu (dávka 5 mg denně a jednorázová dávka 20 mg) významným způsobem zesiluje účinky tohoto alfablokátoru na snížení krevního tlaku. Tento účinek trvá nejméně dvanáct hodin a může být symptomatický, včetně synkopy. Proto se tato kombinace nedoporučuje.

Ve studiích interakcí provedených u omezeného počtu zdravých dobrovolníků tyto účinky s alfuzosinem ani tamsulosinem hlášeny nebyly.

U pacientů souběžně léčených antihypertenzivou může tadalafil v dávce 20 mg indukovat pokles krevního tlaku, který (s výjimkou doxazosinu – viz výše) je obecně mírný a není pravděpodobné, že by byl klinicky relevantní.

### *Alkohol*

Koncentrace alkoholu nebyly ovlivněny souběžným podáním tadalafilu (10 mg nebo 20 mg). Po souběžném podání s alkoholem nebyly navíc pozorovány žádné změny v koncentracích tadalafilu. Tadalafil (20 mg) nezvýšil průměrný pokles krevního tlaku navozený alkoholem (0,7 g/kg nebo přibližně 180 ml 40% alkoholu [vodka] u 80kg muže), nicméně u některých subjektů bylo pozorováno posturální točení hlavy a ortostatická hypotenze. Pacienty je nutno na tyto potenciální nežádoucí účinky upozornit. Účinek alkoholu na kognitivní funkce se tadalafillem (10 mg) nezvýšil.

### *Prostacyklin a jeho analoga, jako je epoprostenol nebo iloprost*

Účinnost a bezpečnost přípravku Yuvanci podávaného souběžně s prostacyklinem nebo jeho analogy nebyla v kontrolovaných klinických studiích hodnocena. Proto se v případě souběžného podávání doporučuje opatrnost.

### *Léčba erektilní dysfunkce*

Bezpečnost a účinnost kombinací tadalafilu a dalších inhibitorů PDE5 nebo jiných terapií na erektilní dysfunkci nebyla hodnocena. Pacienti mají být informováni, aby přípravek Yuvanci s těmito léčivými přípravky neužívali.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Léčbu přípravkem Yuvanci lze u žen ve fertilním věku zahájit pouze pokud se ověří nepřítomnost těhotenství, poskytne se příslušné poučení o antikoncepci a používá se spolehlivá antikoncepce (viz body 4.3 a 4.4). Ženy nemají otěhotnět během 1 měsíce po vysazení přípravku Yuvanci. Během léčby přípravkem Yuvanci se doporučuje provádět každý měsíc těhotenský test, který umožní včasné zjištění těhotenství.

Přípravek Yuvanci je kontraindikován u žen ve fertilním věku, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci (viz bod 4.3).

### Těhotenství

O používání přípravku Yuvanci u těhotných žen nejsou žádné údaje.

O používání macitentanu u těhotných žen nejsou žádné údaje. Studie s macitentanem na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro lidi stále není známo.

Údaje o používání tadalafilu u těhotných žen jsou omezené.

Přípravek Yuvanci je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

### Kojení

Není známo, zda se léčivé látky obsažené v přípravku Yuvanci vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování macitentanu do mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Podávání přípravku Yuvanci je v období kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

### Mužská fertilita

Po podávání macitentanu byl u samců zvířat pozorován rozvoj testikulární tubulární atrofie (viz bod 5.3). U pacientů užívajících antagonisty endothelinového receptoru (ERA) bylo pozorováno snížení počtu spermií. Macitentan, jako ostatní ERA, může mít negativní účinek na spermatogenezi u mužů.

Dvě klinické studie s tadalafilem žádné zhoršení fertility u lidí nenaznačily, i když u některých mužů bylo pozorováno snížení koncentrace spermií.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Yuvanci má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Mohou se však vyskytnout nežádoucí účinky (např. bolest hlavy, hypotenze), které mohou schopnost řídit nebo obsluhovat stroje ovlivnit (viz bod 4.8). Pacienti musí vědět před tím, než budou řídit nebo obsluhovat stroje, jak reagují na přípravek Yuvanci.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky (vyskytující se u pacientů léčených přípravkem Yuvanci) z údajů z kombinované dvojité zaslepené/otevřené studie A DUE byly anemie/snížení hemoglobinu (22,2 %), edém/retence tekutin (17,3 %) a bolest hlavy (14,1 %). V této studii byla nejčastější závažnou nežádoucí příhodou anemie (1,1 % nebo 2 pacienti), následována palpitacemi, hypotenzí, intermenstruačním krvácením, edémem/retencí tekutin a chřipkou, každá hlášena u 1 pacienta (0,5 %).

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Níže uvedený bezpečnostní profil je založen na údajích o přípravku Yuvanci a na známém bezpečnostním profilu jednotlivých složek, macitentanu a tadalafilu.

Bezpečnostní údaje o přípravku Yuvanci u pacientů s PAH byly získány ve dvojitě zaslepené, aktivním komparátorem kontrolované klinické studii fáze 3 (A DUE) a v jejím otevřeném prodloužení. Celkový počet pacientů léčených přípravkem Yuvanci byl 185 pacientů s mediánem expozice přípravku Yuvanci 59,9 týdne.

Znamé nežádoucí účinky macitentanu a tadalafilu, které nebyly pozorovány ve studii A DUE, jsou do tabulky 1 nežádoucích účinků zahrnuty na základě informací o přípravku pro jednotlivé složky macitentan a tadalafil.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů MedDRA a podle frekvence. Kategorie frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) a není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky u pacientů s PAH léčených přípravkem Yuvanci, macitentanem a/nebo tadalafilem**

| <b>Třída orgánových systémů</b>            | <b>Nežádoucí účinek (účinky)</b>   | <b>Frekvence<sup>a</sup></b> |
|--|--|------------------------------|
| <b>Infekce a infestace</b>                 | Bronchitida <sup>b</sup>   | Velmi časté                  |
|  | Chřipka  | Časté                        |
|  | Infekce močových cest  | Časté                        |
|  | Infekce horních dýchacích cest   | Časté                        |
|  | Faryngitida <sup>b</sup>   | Časté                        |
| <b>Poruchy krve a lymfatického systému</b> | Anemie/pokles hemoglobinu <sup>c</sup>   | Velmi časté                  |
|  | Leukopenie   | Časté                        |
|  | Trombocytopenie <sup>a</sup>   | Časté                        |
| <b>Poruchy imunitního systému</b>          | Hypersenzitivita <sup>a</sup> (včetně svědění <sup>d</sup> )                         | Časté                        |
|  | Angioedém <sup>a</sup>   | Časté                        |
| <b>Poruchy nervového systému</b>           | Bolest hlavy   | Velmi časté                  |
|  | Synkopa  | Velmi časté                  |
|  | Migréna <sup>a</sup>   | Časté                        |
|  | Epileptické záchvaty <sup>e</sup>  | Méně časté                   |
|  | Přechodná amnézie <sup>e</sup>   | Méně časté                   |
|  | Cévní mozková příhoda <sup>e</sup> (včetně hemoragických příhod)                     | Není známo <sup>f</sup>      |
| <b>Poruchy oka</b>                         | Rozmazané vidění   | Časté                        |
|  | Neareritická forma přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION) <sup>e</sup> | Není známo <sup>f</sup>      |
|  | Retinální vaskulární okluze <sup>e</sup>   | Není známo <sup>f</sup>      |
|  | Defekt zrakového pole <sup>e</sup>   | Není známo <sup>f</sup>      |
|  | Centrální serózní chorioretinopatie <sup>e</sup>                                     | Není známo <sup>f</sup>      |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b>            | Tinnitus <sup>e</sup>  | Méně časté                   |
|  | Náhlá ztráta sluchu <sup>e</sup>   | Není známo <sup>f</sup>      |
| <b>Srdeční poruchy</b>                     | Palpitace  | Časté                        |

|   |  |                         |
|---|--|-------------------------|
|   | Tachykardie <sup>a</sup>   | Časté                   |
|   | Náhlá srdeční smrt <sup>c</sup>  | Méně časté              |
|   | Infarkt myokardu <sup>e</sup>  | Není známo <sup>f</sup> |
|   | Nestabilní angina pectoris <sup>e</sup>  | Není známo <sup>f</sup> |
|   | Komorová arytmie <sup>e</sup>  | Není známo <sup>f</sup> |
| <b>Cévní poruchy</b>  | Návaly horka <sup>a,g</sup>  | Velmi časté             |
|   | Hypotenze  | Časté                   |
| <b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>           | Nasofaryngitida <sup>a</sup> (včetně nazální kongesce, kongesce nosních dutin a rhinitidy) | Velmi časté             |
|   | Epistaxe   | Časté                   |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                           | Nauzea <sup>a</sup>  | Velmi časté             |
|   | Dyspepsie <sup>a</sup>   | Velmi časté             |
|   | Abdominální diskomfort <sup>a</sup>  | Velmi časté             |
|   | Bolest břicha <sup>a</sup>   | Velmi časté             |
|   | Zvracení   | Časté                   |
|   | Gastrointestinální refluxní choroba  | Časté                   |
| <b>Poruchy jater a žlučových cest</b>                       | Zvýšení hladiny aminotransferáz  | Časté                   |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>                        | Vyrážka  | Časté                   |
|   | Kopřivka <sup>c</sup>  | Méně časté              |
|   | Hyperhidróza <sup>c</sup>  | Méně časté              |
|   | Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>e</sup>   | Není známo <sup>f</sup> |
|   | Exfoliativní dermatitida <sup>e</sup>  | Není známo <sup>f</sup> |
| <b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b> | Myalgie <sup>a</sup>   | Velmi časté             |
|   | Bolesti zad <sup>a</sup>   | Velmi časté             |
|   | Bolesti v končetinách <sup>a</sup>   | Velmi časté             |
| <b>Poruchy ledvin a močových cest</b>                       | Hematurie <sup>e</sup>   | Méně časté              |
| <b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>                 | Zvýšené děložní krvácení <sup>h</sup>  | Časté                   |
|   | Priapismus <sup>e</sup>  | Méně časté              |
|   | Krvácení z penisu <sup>e</sup>   | Méně časté              |
|   | Hematospermie <sup>e</sup>   | Méně časté              |
|   | Prodloužené erekce <sup>e</sup>  | Není známo <sup>f</sup> |
| <b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>            | Edém <sup>i</sup>  | Velmi časté             |
|   | Retence tekutin <sup>i</sup>   | Velmi časté             |
|   | Otok obličeje  | Časté                   |
|   | Bolest na hrudi  | Časté                   |

<sup>a</sup> Pokud byl stejný nežádoucí účinek pozorován u více než jednoho léčivého přípravku (tj. macitentan, tadalafil a Yuvanci), je uvedena kategorie představující nejvyšší četnost.

<sup>b</sup> Nebylo pozorováno v údajích z dvojité zaslepené studie s přípravkem Yuvanci, ale hlášeno u macitentanu v monoterapii.

<sup>c</sup> Zahrnuje anemii, anemii z nedostatku železa, anemii při chronickém onemocnění, snížení hladiny hemoglobinu, normochromní anemii, pancytopenii, anemii ze ztráty krve a myelofibrózu.

<sup>d</sup> Pruritus byl u macitentanu pozorován s četností méně časté.

<sup>e</sup> Nebylo pozorováno v údajích z dvojité zaslepené studie s přípravkem Yuvanci, ale hlášeno u tadalafilu v monoterapii.

<sup>f</sup> Příhody nebyly hlášeny v registračních studiích a z dostupných údajů je nelze odhadnout. Tyto nežádoucí účinky byly do tabulky zahrnuty na základě údajů z poregistračních nebo klinických studií užívání tadalafilu při léčbě erektilní dysfunkce.

- 
- <sup>g</sup> Zahnuje zarudnutí a nával horka.
- <sup>h</sup> Zahnuje silné menstruační krvácení, intermenstruační krvácení, polymenoragii a vaginální krvácení. Četnost na základě expozice u žen.
- <sup>i</sup> Zahnuje periferní edém, periferní otok, generalizovaný edém, otok, otok kostní dřeně, retenci tekutin, otok kloubů, edém, hypervolemii a perikardiální výpotek.

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### *Hypotenze*

S používáním antagonistů endothelinového receptoru, včetně macitentanu, je spojena hypotenze. Ve dvojitě zaslepené fázi studie A DUE hodnotící přípravek Yuvanci u pacientů PAH byla v rameni léčeném přípravkem Yuvanci incidence hypotenze 7,5 %; v ramenech léčených macitentanem v monoterapii a tadalafilem v monoterapii nebyly žádné příhody hypotenze hlášeny. Incidence hypotenze u přípravku Yuvanci v kombinované dvojitě zaslepené/otevřené studii byla 6,5 %.

V dlouhodobé, dvojitě zaslepené studii SERAPHIN s macitentanem u pacientů s PAH, byla hypotenze hlášena u 7,0 % pacientů v rameni léčeném macitentanem v dávce 10 mg v monoterapii a u 4,4 % pacientů v rameni léčeném placebem

### *Edém/retence tekutin*

S používáním antagonistů endothelinového receptoru, včetně macitentanu, je spojen edém/retence tekutin. Ve dvojitě zaslepené fázi studie A DUE hodnotící přípravek Yuvanci u pacientů PAH byla v rameni léčeném přípravkem Yuvanci incidence edému/retence tekutin 20,6 %, v rameni léčeném macitentanem v monoterapii 14,3 % a v rameni léčeném tadalafilem 15,9 %. Incidence edému/retence tekutin u přípravku Yuvanci v kombinované dvojitě zaslepené/otevřené studii byla 17,3 %.

Ve studii SERAPHIN byla incidence nežádoucích příhod edému ve skupině léčené macitentanem v dávce 10 mg v monoterapii 21,9 % a v rameni léčeném placebem 20,5 %.

### *Laboratorní abnormality*

#### Jaterní aminotransferázy

Ve dvojitě zaslepené fázi studie A DUE přípravku Yuvanci u pacientů s PAH byla incidence zvýšených hladin aminotransferáz  $\geq 3 \times \text{ULN}$  1,0 % v rameni léčeném přípravkem Yuvanci a 4,5 % v rameni léčeném tadalafilem. V rameni léčeném macitentanem nebylo hlášeno žádné zvýšení hladin aminotransferáz  $\geq 3 \times \text{ULN}$ . V kombinované dvojitě zaslepené/otevřené fázi byla u přípravku Yuvanci incidence hladin aminotransferáz zvýšených na  $\geq 3 \times \text{ULN}$  3,4 % a incidence hladin aminotransferáz zvýšených na  $\geq 8 \times \text{ULN}$  1,1 %.

Ve studii SERAPHIN byla incidence zvýšení hladin aminotransferáz (ALT/AST) na  $> 3 \times \text{ULN}$  3,4 % u macitentanu v dávce 10 mg v monoterapii a 4,5 % u placeba. Ke zvýšením hladin na  $> 5 \times \text{ULN}$  došlo u 2,5 % pacientů léčených macitentanem v dávce 10 mg v monoterapii versus 2 % pacientů léčených placebem.

#### Pokles hemoglobinu a anemie

Ve dvojitě zaslepené fázi studie A DUE hodnotící přípravek Yuvanci u pacientů PAH byla incidence anemie 18,7 % v rameni léčeném přípravkem Yuvanci, 2,9 % v rameni léčeném macitentanem a 2,3 % v rameni léčeném tadalafilem. Průměrný pokles koncentrací hemoglobinu z výchozích hodnot v 16. týdnu byl větší u přípravku Yuvanci v porovnání s macitentanem a tadalafilem: 1,39 g/dl (0,87 mmol/l) v

rameni léčeném přípravkem Yuvanci, 0,68 g/dl (0,42 mmol/l) v rameni léčeném macitentanem a 0,08 g/dl (0,05 mmol/l) v rameni léčeném tadalafillem. V kombinované dvojité zaslepené/otevřené fázi studie byla léčba přípravkem Yuvanci spojena se snížením průměrné koncentrace hemoglobinu z výchozích hodnot do 47. týdne 0,95 g/dl (0,59 mmol/l) (106 pacientů).

Ve studii SERAPHIN byl macitentan v dávce 10 mg v monoterapii v porovnání s placebem spojen s průměrným poklesem hemoglobinu o 1 g/dl (0,69 mmol/l).

#### Bílé krvinky

Ve dvojité zaslepené fázi studie A DUE hodnotící přípravek Yuvanci u pacientů s PAH byl průměrný pokles leukocytů z výchozích hodnot v 16. týdnu v porovnání s macitentanem a tadalafillem větší u přípravku Yuvanci:  $1,4 \times 10^9/l$  v rameni léčeném přípravkem Yuvanci a  $0,5 \times 10^9/l$  v ramenech léčených macitentanem a tadalafillem. V kombinované dvojité zaslepené/otevřené fázi studie byla léčba přípravkem Yuvanci mezi začátkem a 47. týdnem spojena s poklesem průměrného počtu leukocytů o  $1,2 \times 10^9/l$  (106 pacientů).

Ve studii SERAPHIN byl macitentan v dávce 10 mg v monoterapii spojen s poklesem průměrného počtu leukocytů z výchozích hodnot o  $0,7 \times 10^9/l$  versus žádná změna u pacientů léčených placebem.

#### Trombocyty

Ve dvojité zaslepené fázi studie A DUE hodnotící přípravek Yuvanci u pacientů s PAH byl průměrný pokles počtu trombocytů z výchozích hodnot v 16. týdnu v rameni léčeném přípravkem Yuvanci  $16,2 \times 10^9/l$  v porovnání s  $19,3 \times 10^9/l$  v rameni léčeném macitentanem a  $5,6 \times 10^9/l$  v rameni léčeném tadalafillem. V kombinované dvojité zaslepené/otevřené fázi studie byla léčba přípravkem Yuvanci mezi začátkem a 47. týdnem spojena s poklesem průměrného počtu trombocytů o  $16,6 \times 10^9/l$  (104 pacientů).

Ve studii SERAPHIN byl macitentan v dávce 10 mg v monoterapii spojen s poklesem průměrného počtu trombocytů z výchozích hodnot o  $17 \times 10^9/l$  versus průměrná hodnota poklesu o  $11 \times 10^9/l$  u pacientů léčených placebem.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Macitentan byl podáván zdravým jedincům v jedné dávce až 600 mg. Byly pozorovány nežádoucí účinky bolest hlavy, nauzea a zvracení. Tadalafil byl podáván zdravým jedincům v jedné dávce až 500 mg. Nežádoucí účinky byly podobné nežádoucím účinkům pozorovaným při nižších dávkách. Na základě údajů o jednotlivých složkách není pravděpodobné, že by dialýza byla účinná. Při předávkování se musí podle potřeby přijmout standardní podpůrná opatření.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenziva, antihypertenziva na plicní arteriální hypertenzi ATC kód: C02KX54

### Mechanismus účinku

Přípravek Yuvanci je kombinovaná terapie v jedné tabletě, která obsahuje dvě perorální složky s různým mechanismem účinku ke zlepšení plicní arteriální hypertenze: macitentan, antagonistu endothelinového receptoru (ERA), a tadalafil, inhibitor fosfodiesterázy 5 (PDE5i).

Macitentan je perorálně účinný silný antagonist endothelinového (ET) receptoru, působící na receptory ET<sub>A</sub> a ET<sub>B</sub>, přičemž je *in vitro* přibližně 100krát selektivnější k receptoru ET<sub>A</sub> než ET<sub>B</sub>. Macitentan vykazuje vysokou afinitu a dlouhodobé obsazení endothelinových receptorů v lidských buňkách hladké svaloviny plicních arterií. ET-1 a jeho receptory (ET<sub>A</sub> a ET<sub>B</sub>) zprostředkovávají řadu účinků, jako je vazokonstrikce, fibróza, proliferace, hypertrofie a zánět. Při onemocnění jako je PAH je lokální endothelinový systém upregulován a podílí se na cévní hypertrofii a poškození orgánů.

Tadalafil je silným a selektivním inhibitorem PDE5, což je enzym odpovědný za degradaci cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP). Plicní arteriální hypertenze je spojena s narušeným uvolňováním oxidu dusnatého cévním endotelem a následnou redukcí koncentrací cGMP v hladké svalovině plicních cév. PDE5 je v plicní vaskulatuře převažující fosfodiesterázou. Inhibice PDE5 tadalafillem zvyšuje koncentrace cGMP, což vede k relaxaci buněk hladké svaloviny plicních cév a vazodilataci v plicním cévním řečišti.

### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Yuvanci byla prokázána v mezinárodní, multicentrické, dvojitě zaslepené, adaptivní, randomizované, aktivním komparátorem kontrolované studii s paralelní skupinou (A DUE) u 187 pacientů s PAH (funkční třída II–III dle WHO). Studie byla navržena tak, aby porovnávala účinnost a bezpečnost přípravku Yuvanci s monoterapií macitentanem a s monoterapií tadalafillem. Pacienti s plicní vaskulární rezistencí (PVR) nejméně 240 dyn×s/cm<sup>5</sup> byli randomizováni do skupiny léčené přípravkem Yuvanci (macitentan 10 mg a tadalafil 40 mg) (n=108), skupiny léčené 10 mg macitentanu v monoterapii (n=35) nebo do skupiny léčené 40 mg tadalafilu v monoterapii (n=44), jednou denně.

Pacienti, kteří nebyli při zahájení studie na terapeutické dávce PDE-5i, dostávali týden trvající období titrace macitentanu v dávce 10 mg a tadalafilu v dávce 20 mg.

Pacienti, kteří dostávali léčbu během dvojitě zaslepeného období (n=186), byli buď bez jakékoli předcházející specifické monoterapie PAH (52,7 %), nebo byli léčeni antagonistou endothelinového receptoru (17,2 %) nebo inhibitorem PDE5 (30,1 %). Zařazení pacienti měli idiopatickou PAH (50,5 %), dědičnou PAH (4,8 %), PAH spojenou s onemocněním pojivové tkáně (34,9 %) nebo PAH spojenou s vrozeným onemocněním srdce (3,2 %). Střední hodnota věku byla 50,2 roku (rozmezí 18 až 80), 20,4 % pacientů byla ve věku ≥ 65 let, 22 % byli muži a 61,8 % byli běloši. V době zařazení mělo 51,1 % pacientů funkční třídu II dle WHO a 48,9 % mělo funkční třídu III dle WHO.

Primárním cílovým parametrem studie byla změna PVR vyjádřena jako poměr hodnoty v 16. týdnu k výchozí hodnotě u pacientů s PAH k porovnání přípravku Yuvanci versus individuální monoterapie.

Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla změna průměrné vzdálenosti 6 minut chůze (6MWD) od výchozího stavu do 16týdnů léčby u pacientů PAH k porovnání přípravku Yuvanci versus individuální monoterapie.

### Hemodynamika

Léčba přípravkem Yuvanci vedla ke statisticky významnému účinku 0,71 (95% IS 0,61; 0,82,  $p < 0,0001$ ), což představuje 29 % snížení PVR v porovnání s macitentanem, a 0,72 (95% IS 0,64; 0,80,  $p < 0,0001$ ) což představuje 28 % snížení PVR v porovnání s tadalafiléem (tabulka 2). Konzistentní účinnost přípravku Yuvanci na primární cílový parametr byla pozorována u všech podskupin založených na věku, pohlaví, rase a výchozí funkční třídě dle WHO. Navíc byla konzistentní účinnost pozorována u pacientů, kteří dosud buď léčení nebyli, nebo byli před tím léčení antagonisty endothelinového receptoru nebo inhibitory PDE5.

**Tabulka 2: Změna PVR od výchozí hodnoty do 16. týdne léčby**

|  | Dosud neléčení a předchozí léčba antagonistou endothelinového receptoru |                      | Dosud neléčení a předchozí léčba inhibitory PDE5 |                      |
|--|---|----------------------|--|----------------------|
|  | Macitentan<br>(n = 35)  | Yuvanci<br>(n = 70)  | Tadalafil<br>(n = 44)                            | Yuvanci<br>(n = 86)  |
| Výchozí průměrná hodnota PVR (95% IS)                                      | 816<br>(683; 949)   | 834<br>(687; 982)    | 802<br>(639; 965)                                | 885<br>(749; 1 020)  |
| Snížení průměrné hodnoty PVR v 16. týdnu (dyn×s/cm <sup>5</sup> ) (95% IS) | -162<br>(-242; -82)   | -371<br>(-471; -270) | -181<br>(-251; -111)                             | -385<br>(-468; -301) |
| Geometrická průměrná hodnota PVR (16. týden/výchozí hodnota) (95% IS)      | 0,77<br>(0,69; 0,87)  | 0,55<br>(0,50; 0,60) | 0,78<br>(0,72; 0,84)                             | 0,56<br>(0,52; 0,60) |
| Poměry geometrických průměrů (95% IS)                                      |   | 0,71<br>(0,61; 0,82) |  | 0,72<br>(0,64; 0,80) |
| Dvoustranná hodnota p  |   | < 0,0001             |  | < 0,0001             |

PVR=plicní vaskulární rezistence; IS= interval spolehlivosti; n=počet pacientů.

### Námahová kapacita

Byl pozorován číselný vzestup 6MWD u přípravku Yuvanci v porovnání buď s macitentanem, nebo s tadalafiléem (tabulka 3).



**Tabulka 3: Změna průměrné hodnoty 6MWD od výchozí hodnoty do 16. týdne léčby**

|  | Dosud neléčení a předchozí léčba antagonistou endothelinového receptoru |                     | Dosud neléčení a předchozí léčba inhibitory PDE5 |                     |
|--|---|---------------------|--|---------------------|
|  | Macitentan<br>(n = 35)  | Yuvanci<br>(n = 70) | Tadalafil<br>(n = 44)                            | Yuvanci<br>(n = 86) |
| Výchozí průměrná hodnota (95% IS)  | 347<br>(318; 377)   | 354<br>(330; 379)   | 362<br>(341; 383)                                | 351<br>(330; 372)   |
| Změna od výchozí hodnoty v 16. týdnu (m) průměr (95% interval spolehlivosti) | 39<br>(15; 62)  | 53<br>(32; 74)      | 16<br>(3; 29)                                    | 43<br>(27; 60)      |
| Průměrné rozdíly (95% IS)  |   | 16<br>(-17; 49)     |  | 25<br>(-0,9; 52)    |
| Dvoustranná hodnota p  |   | 0,38                |  | 0,06                |

IS = interval spolehlivosti; 6MWD = vzdálenost za 6 minut chůze; n = počet pacientů.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Yuvanci u všech podskupin pediatrické populace s PAH (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Biologická dostupnost macitentanu a tadalafilu podávaných ve formě přípravku Yuvanci byla srovnatelná s biologickou dostupností, pokud se macitentan v dávce 10 mg a tadalafil v dávce 40 mg podávaly souběžně odděleně; bioekvivalence byla stanovena po jednorázovém podání zdravým subjektům. Bioekvivalence přípravku Yuvanci (10 mg macitentanu/20 mg tadalafilu) byla také stanovena pro jednotlivé složky 10 mg macitentanu a 20 mg tadalafilu.

### Absorpce

Pokud se tableta přípravku Yuvanci (10 mg macitentanu/40 mg tadalafilu) podávala zdravým jedincům s jídlem s vysokým obsahem tuku, nebyl pozorován žádný vliv jídla na farmakokinetiku macitentanu, přičemž AUC tadalafilu zůstala nezměněna, zatímco  $C_{max}$  se zvýšilo o 45 %. Toto zvýšení  $C_{max}$  tadalafilu se nepovažuje za klinicky významné.

Po podání tablety přípravku Yuvanci (macitentan 10 mg a tadalafil 20 mg) zdravým jedincům po jídle s vysokým obsahem tuku a s vysokým obsahem kalorií nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice macitentanu v dávce 10 mg a tadalafilu v dávce 20 mg.

### *Macitentan*

Maximálních plasmatických koncentrací macitentanu se dosáhne za asi 9 hodin po podání.

### *Tadalafil*

Tadalafil se po perorálním podání rychle absorbuje, přičemž průměrná hodnota maximálních pozorovaných plasmatických koncentrací ( $C_{max}$ ) se dosáhne za medián doby asi 2 hodiny po podání. Absolutní biologická dostupnost tadalafilu po perorálním podání nebyla stanovena.

## Distribuce

### *Macitentan*

Macitentan a jeho aktivní metabolit jsou silně vázány na plasmatické proteiny (> 99 %), primárně na albumin a menší mírou na alfa1 kyselý glykoprotein. Macitentan a jeho aktivní metabolit ACT-132577 jsou dobře distribuovány do tkání, jak ukazuje zdánlivý distribuční objem ( $V_{ss}/F$ ) přibližně 50 litrů u macitentanu a 40 litrů u ACT-132577.

### *Tadalafil*

Průměrná hodnota distribučního objemu je přibližně 77 litrů, což ukazuje, že tadalafil se distribuuje do tkání. Při terapeutických koncentracích je 94 % tadalafilu v plasmě vázáno na proteiny. Vazba na proteiny není ovlivněna zhoršením renálních funkcí.

U zdravých jedinců se méně než 0,0005 % podané dávky objevilo ve spermatu.

## Biotransformace

### *Macitentan*

Macitentan se metabolizuje čtyřmi hlavními cestami. Oxidační depropylací sulfamidu vzniká farmakologicky aktivní metabolit. Tato reakce závisí na systému cytochromu P450 (CYP), hlavně CYP3A4 (přibližně 99 %) s menším přispěním CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19. Aktivní metabolit obíhá v lidské plasmě a může přispívat k farmakologickému účinku. Z dalších metabolických cest vznikají produkty bez farmakologické aktivity. U těchto cest hraje dominantní roli CYP2C9 s menším přispěním CYP2C8, CYP2C19 a CYP3A4.

### *Tadalafil*

Tadalafil se převážně metabolizuje izoformou CYP3A4. Hlavním obíhajícím metabolitem je methylcatecholglukuronid. Tento metabolit je ohledně PDE5 nejméně 13 000krát slabší než tadalafil. Proto se nepředpokládá, že by tento metabolit byl při pozorovaných koncentracích klinicky aktivní.

## Eliminace

### *Macitentan*

Plasmatické koncentrace macitentanu a jeho aktivního metabolitu klesají pomalu se zdánlivým poločasem eliminace přibližně 16, respektive 48 hodin. Macitentan se vylučuje pouze po rozsáhlé metabolizaci. Hlavní cestou exkrece je moč, kterou se vyloučí asi 50 % dávky.

### *Tadalafil*

Průměrná perorální clearance tadalafilu je 3,4 l/h a průměrný biologický poločas u zdravých jedinců je 24 hodin.

Tadalafil se vylučuje převážně ve formě inaktivních metabolitů, hlavně ve stolici (přibližně 61 % dávky) a v menší míře do moči (přibližně 36 % dávky).

## Linearita/nelinearita

### *Macitentan*

Po opakovaném podání je farmakokinetika přípravku úměrná dávce až do 30 mg včetně.

### *Tadalafil*

U zdravých jedinců v rozmezí dávek od 2,5 do 20 mg se expozice tadalafilu (AUC) zvyšuje proporčně s dávkou. Mezi 20 mg a 40 mg se pozoruje méně než proporční zvýšení expozice. Během podávání tadalafilu v dávce 20 mg a v dávce 40 mg jednou denně se rovnovážných koncentrací v plasmě dosáhne během 5 dní, přičemž expozice je přibližně 1,5násobkem expozice po jednorázové dávce.

## Farmakokinetické interakční studie

V klinických dávkách nemají macitentan a tadalafil žádné známé účinky na izoformy CYP450 ani transportéry.

### *Macitentan nebo tadalafil jako substráty lékových transportérů:*

Macitentan není substrátem P-gp/MDR-1. Macitentan a jeho aktivní metabolit nejsou relevantními substráty OATP1B1 a OATP1B3, ale do jater vstupují pasivní difuzí. Tadalafil je substrátem P-gp.

## Zvláštní populace

### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetika přípravku Yuvanci nebyla u pacientů s poruchou funkce ledvin hodnocena.

Expozice macitentanu a jeho aktivnímu metabolitu byla u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin zvýšena 1,3-, respektive 1,6krát. Toto zvýšení se u macitentanu v monoterapii nepovažuje za klinicky relevantní.

V klinických farmakologických studiích využívajících jednorázovou dávku tadalafilu (5 až 20 mg) se u subjektů s lehkou (clearance kreatininu 51 až 80 ml/min) nebo středně těžkou (clearance kreatininu 31 až 50 ml/min) poruchou funkce ledvin a u subjektů s onemocněním ledvin v terminálním stádiu na dialýze expozice tadalafilu (AUC) přibližně zdvojnásobila. U pacientů na hemodialýze byla  $C_{\max}$  o 41 % vyšší než  $C_{\max}$  pozorovaná u zdravých jedinců. Hemodialýza k eliminaci tadalafilu přispívá jen zanedbatelně.

Přípravek Yuvanci se nedoporučuje u pacientů podstupujících dialýzu ani u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min), a to kvůli zvýšené expozici tadalafilu (AUC), nedostatku klinických zkušeností a nemožnosti ovlivnit clearance dialýzou (viz body 4.2 a 4.4).

### *Porucha funkce jater*

Farmakokinetika přípravku Yuvanci nebyla u pacientů s poruchou funkce jater hodnocena.

Expozice macitentanu byla u subjektů s lehkou poruchou funkce jater snížena o 21 %, u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater o 34 % a u subjektů s těžkou poruchou funkce jater o 6 %, u aktivního metabolitu šlo o snížení o 20, 25, respektive 25 %. Toto snížení se u macitentanu v monoterapii nepovažuje za klinicky relevantní.

Expozice tadalafilu (AUC) u subjektů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater (třída A a B dle Childa a Pugh) je srovnatelná s expozicí u zdravých subjektů při podání dávky 10 mg. O bezpečnosti tadalafilu u pacientů s těžkou jaterní nedostatečností (třída C dle Childa a Pugh) jsou jen omezené klinické údaje. O podávání tadalafilu pacientům s poruchou funkce jater jednou denně nejsou k dispozici žádné údaje.

#### *Pacienti s PAH*

Expozice macitentanu a jeho aktivnímu metabolitu u pacientů s PAH byla přibližně 1,2-, respektive 1,3násobně větší než u zdravých subjektů.

Expozice tadalafilu u pacientů s PAH byla 1,3násobně vyšší než u zdravých subjektů. Tyto rozdíly se nepovažují za klinicky relevantní.

U starších osob ani v důsledku rasy či pohlaví se nepozorují žádné klinicky relevantní vlivy na farmakokinetiku macitentanu a tadalafilu.

U pacientů s diabetem se nepozorují žádné klinicky relevantní vlivy na farmakokinetiku tadalafilu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické studie s přípravkem Yuvanci nebyly provedeny. Neklinické toxikologické údaje jsou založeny na studiích s macitentanem a tadalafilu individuálně.

#### Macitentan

U psů bylo pozorováno zesílení intimy koronárních arterií při 17násobku expozice u lidí po 4 až 39 týdnech podávání. S ohledem na druhově specifickou citlivost a bezpečnostní rezervu se u lidí tato zjištění nepovažují za relevantní.

Macitentan nebyl ve standardní sestavě *in vitro* a *in vivo* testů genotoxický. Macitentan nebyl *in vivo* po jednorázové dávce fototoxický při expozicích dosahujících 24násobku expozice u lidí. Studie karcinogenity trvající 2 roky neodhalily u potkanů a myši při expozicích 18násobných, respektive 116násobných v porovnání s expozicemi u člověka karcinogenní potenciál.

Ve studiích chronické toxicity se samci potkanů a psů s bezpečnostní rezervou 11,6, respektive 5,8, byla pozorována testikulární tubulární dilatace. Tubulární dilatace byla plně reverzibilní. Po 2letech léčby byla u potkanů při 4násobku lidské expozice pozorována testikulární tubulární atrofie. V celoživotní studii karcinogenity provedené na potkanech a ve studiích při opakovaném podání provedených na psech při expozicích s mírou bezpečnosti 9,7 u potkanů a 23 u psů byla pozorována hypospermatogeneze. Míra bezpečnosti pro fertilitu u potkanů bylo pro samce 18 a pro samice 44.

Macitentan byl u králíků a potkanů ve všech testovaných dávkách teratogenní. U obou druhů šlo o kardiovaskulární abnormality a abnormality fúze mandibulárního oblouku.

Podávání macitentanu samicím potkanů od pozdní březosti do laktace při expozicích matky dosahujících 5násobku lidské expozice vedlo ke sníženému přežívání mláďat a poškození reprodukční schopnosti potomstva, které bylo vystaveno macitentanu v pozdní fázi intrauterinního života a prostřednictvím mléka během sání.

Léčba juvenilních potkanů od 4. do 114. dne po vrhu vedlo ke sníženým přírůstkům tělesné hmotnosti vedoucím k sekundárním vlivům na vývoj (lehké zpoždění descensus testis, reverzibilní zkrácení délky dlouhých kostí, prodloužený estrogenní cyklus). Při expozicích dosahujících 7násobku expozice u lidí byly pozorovány mírně zvýšené pre- a postimplantační ztráty, snížení průměrného počtu mláďat a snížení hmotnosti testis a epididymis. Při expozicích dosahujících 3,8násobku expozice u lidí byla zaznamenána testikulární tubulární atrofie a účinky na reprodukční proměnné a morfologii spermatu.

### Tadalafil

Neklinická data na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a kancerogenity žádná zvláštní rizika pro člověka neprokázala.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Hyprolosa  
Částečně substituovaná hyprolosa (E 463a)  
Monohydrát laktosy  
Magnesium-stearát (E 470b)  
Mikrokrystalická celulóza (E 460i)  
Polysorbát 80 (E 433)  
Povidon (E 1201)  
Sodná sůl karboxymethylškrobu  
Natrium-lauryl-sulfát

#### Potah přípravku Yuvanci 10 mg/20 mg

Hypromelosa  
Červený oxid železitý (E 172)  
Žlutý oxid železitý (E 172)  
Monohydrát laktosy  
Mastek (E 553b)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Triacetin (E 1518)

#### Potah přípravku Yuvanci 10 mg/40 mg

Hypromelosa  
Monohydrát laktosy  
Mastek (E 553b)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Triacetin (E 1518)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.  
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### Yuvanci 10 mg/20 mg potahované tablety

30 × 1 potahovaná tableta v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech s integrovaným vysoušedlem. Vrstva přicházející do styku s přípravkem je polyethylenová vrstva bez vysoušedla.

#### Yuvanci 10 mg/40 mg potahované tablety

30 × 1 potahovaná tableta v hliníkových perforovaných jednodávkových blistrech s integrovaným vysoušedlem. Vrstva přicházející do styku s přípravkem je polyethylenová vrstva bez vysoušedla.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/24/1859/001  
EU/1/24/1859/002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: XXXX

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

09/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.