

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Yuvanci 10 mg/20 mg comprimés pelliculés

Yuvanci 10 mg/40 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Yuvanci 10 mg/20 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de macitentan et 20 mg de tadalafil.

Yuvanci 10 mg/40 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de macitentan et 40 mg de tadalafil.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé de 10 mg/20 mg contient environ 147 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Chaque comprimé pelliculé de 10 mg/40 mg contient environ 253 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Yuvanci 10 mg/20 mg comprimés pelliculés

Rose, oblong, de 13 mm × 6 mm, avec la mention « 1020 » gravée sur une face et « MT » sur l'autre face.

Yuvanci 10 mg/40 mg comprimés pelliculés

Blanc à blanchâtre, oblong, de 15 mm × 7 mm avec la mention « 1040 » gravée sur une face et « MT » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Yuvanci est indiqué en traitement de substitution à long terme de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients en classe fonctionnelle OMS II ou III déjà traités par l'association de macitentan et de tadalafil en comprimés séparés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et suivi par un médecin expérimenté dans le traitement de l'HTAP.

Posologie

La dose recommandée de Yuvanci est d'un comprimé de 10 mg/40 mg une fois par jour administré par voie orale :

- Chez les patients traités par macitentan 10 mg et tadalafil 40 mg en comprimés séparés, utiliser Yuvanci 10 mg/40 mg
- Chez les patients traités par macitentan 10 mg et tadalafil 20 mg en comprimés séparés, utiliser Yuvanci 10 mg/20 mg. La dose peut être augmentée à 10 mg/40 mg une fois par jour en fonction de la tolérance.

Yuvanci doit être pris quotidiennement à environ à la même heure.

Dose oubliée

Si le patient oublie une dose de Yuvanci, il doit la prendre dès que possible, puis prendre la dose suivante à l'heure habituelle prévue. Le patient ne doit pas prendre deux doses en même temps si une prise a été oubliée.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

L'utilisation de Yuvanci n'est pas recommandée chez les patients dialysés ou chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Yuvanci est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, avec ou sans cirrhose (classe C de Child-Pugh), ou une augmentation cliniquement significative des transaminases hépatiques supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale ($> 3 \times \text{LSN}$) (voir rubrique 4.3). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classe A ou B de Child-Pugh) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Yuvanci chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés pelliculés ne sont pas sécables et doivent être avalés entiers avec de l'eau, au cours ou en dehors d'un repas. L'administration en cassant ou en broyant les comprimés n'a pas été étudiée.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Infarctus du myocarde aigu au cours des 90 derniers jours.
- Grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Femmes en âge de procréer n'utilisant pas une méthode fiable de contraception (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Allaitement (voir rubrique 4.6).

- Patients présentant une insuffisance hépatique sévère, avec ou sans cirrhose (classe C de Child-Pugh) (voir rubriques 4.2 et 4.4).
- Taux initiaux de transaminases hépatiques (aspartate aminotransférase [ASAT] et/ou alanine aminotransférase [ALAT] $> 3 \times$ LSN) (voir rubriques 4.2 et 4.4).
- Hypotension sévère ($< 90/50$ mmHg).
- Administration concomitante de dérivés nitrés ou de stimulateurs de la guanylate cyclase (tels que le riociguat, voir rubrique 4.5).
- Antécédents de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Fonction hépatique

Des augmentations des transaminases hépatiques (ASAT et ALAT) ont été associées à l'HTAP et aux antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE) (voir rubrique 4.8). Yuvanci est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, avec ou sans cirrhose (classe C de Child-Pugh), ou une augmentation cliniquement significative des transaminases hépatiques supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale ($> 3 \times$ LSN). Les enzymes hépatiques sanguines doivent être dosées avant d'initier un traitement par Yuvanci (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Les patients doivent être surveillés afin de déceler tout signe d'atteinte hépatique et un suivi mensuel des taux sanguins d'ALAT et d'ASAT est recommandé. En cas d'augmentations des transaminases persistantes, inexpliquées et cliniquement significatives, ou si les augmentations s'accompagnent d'une augmentation de la bilirubine $> 2 \times$ LSN, ou de symptômes cliniques d'atteinte hépatique (p. ex. ictère), le traitement par Yuvanci doit être interrompu.

La réintroduction de Yuvanci peut être envisagée après la normalisation des taux d'enzymes hépatiques chez les patients n'ayant pas présenté de symptômes cliniques d'atteinte hépatique. L'avis d'un hépatologue est recommandé.

Utilisation chez les femmes en âge de procréer

Le traitement par Yuvanci ne doit être initié chez les femmes en âge de procréer qu'après vérification de l'absence de grossesse, et qu'après qu'une information appropriée sur les méthodes de contraception ait été délivrée et qu'une contraception fiable soit mise en place (voir rubriques 4.3 et 4.6). Les femmes ne doivent pas initier une grossesse dans le mois qui suit l'arrêt de Yuvanci. Des tests de grossesse mensuels sont recommandés pendant le traitement par Yuvanci afin de pouvoir détecter une grossesse le plus précocement possible.

Taux d'hémoglobine

La diminution des taux sanguins d'hémoglobine a été associée aux antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE), notamment le macitentan (voir rubrique 4.8). Dans les études contrôlées contre placebo, les diminutions du taux sanguin d'hémoglobine associées au macitentan n'étaient pas évolutives. Elles se sont stabilisées après les 4 à 12 premières semaines de traitement et sont restées stables pendant le traitement au long cours. Des cas d'anémie nécessitant des transfusions sanguines ont été rapportés avec le macitentan et d'autres antagonistes des récepteurs de l'endothéline. L'instauration d'un traitement par Yuvanci n'est pas recommandée chez les patients présentant une anémie sévère. Un contrôle du taux sanguin d'hémoglobine est recommandé avant l'initiation du traitement par Yuvanci, puis périodiquement pendant la durée du traitement, en fonction du contexte clinique.

Maladie veino-occlusive pulmonaire

Des cas d'œdème pulmonaire ont été rapportés avec des vasodilatateurs (principalement avec les prostacyclines) lorsqu'ils sont utilisés chez des patients atteints d'une maladie veino-occlusive pulmonaire. Par conséquent, si des patients atteints d'HTAP présentent des signes d'œdème pulmonaire alors qu'ils sont traités par Yuvanci, la possibilité d'une maladie veino-occlusive pulmonaire devra être évoquée. Étant donné qu'il n'existe pas de données cliniques sur l'administration de Yuvanci à des patients atteints d'une maladie veino-occlusive, l'administration de Yuvanci à de tels patients n'est pas recommandée.

Vision

Des anomalies visuelles, incluant la chorioretinopathie séreuse centrale, et des cas de NOIAN ont été rapportés en lien avec la prise de tadalafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5. La plupart des cas de chorioretinopathie séreuse centrale se sont résolus spontanément après l'arrêt du tadalafil. Concernant les cas de NOIAN, les analyses des données observationnelles suggèrent une augmentation du risque de NOIAN aiguë chez les hommes présentant une dysfonction érectile après une exposition au tadalafil ou à d'autres inhibiteurs de la PDE5. Tous les patients prenant Yuvanci doivent être avertis qu'en cas d'anomalie visuelle soudaine, de diminution de l'acuité visuelle et/ou de distorsion visuelle, ils doivent arrêter la prise de Yuvanci et consulter immédiatement un médecin (voir rubrique 4.3). Les patients présentant des troubles rétinien dégénératifs héréditaires connus, notamment une rétinite pigmentaire, n'ont pas été inclus dans les études cliniques, et l'utilisation chez ces patients n'est pas recommandée.

Diminution ou perte soudaine de l'audition

Des cas de perte soudaine de l'audition ont été rapportés après l'utilisation de tadalafil. Bien que d'autres facteurs de risque aient été présents dans certains cas (tels que l'âge, un diabète, une hypertension, des antécédents de perte de l'audition et des connectivites associées), les patients doivent être avertis qu'ils doivent consulter immédiatement un médecin en cas de diminution ou de perte soudaine de l'audition.

Priapisme et malformation anatomique du pénis

Des cas de priapisme ont été rapportés chez des hommes traités par inhibiteurs de la PDE5. Les patients qui présentent une érection d'une durée de 4 heures ou plus doivent être informés qu'ils doivent consulter immédiatement un médecin. Si le priapisme n'est pas traité immédiatement, des lésions du tissu pénien et une impuissance permanente peuvent en résulter. Yuvanci doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une malformation anatomique du pénis (comme une angulation, une fibrose des corps caverneux ou la maladie de La Peyronie), ou chez les patients présentant des pathologies susceptibles de les prédisposer au priapisme (comme une drépanocytose, un myélome multiple ou une leucémie).

Insuffisance rénale

Il n'existe aucune expérience concernant l'utilisation de Yuvanci chez les patients dialysés. Par conséquent, Yuvanci n'est pas recommandé dans cette population. L'utilisation de Yuvanci chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère n'est pas recommandée (voir rubriques 4.2 et 5.2). Les patients présentant une insuffisance rénale peuvent avoir un risque plus important de survenue d'hypotension et d'anémie lors d'un traitement par macitentan. En conséquence, la pression artérielle ainsi que le taux sanguin d'hémoglobine doivent être surveillés pendant l'utilisation de Yuvanci.

Interactions

L'utilisation de Yuvanci doit être évitée chez les patients recevant un traitement chronique par des inducteurs puissants du CYP3A4 et n'est pas recommandée chez les patients prenant un traitement concomitant par des inhibiteurs puissants du CYP3A4. La prudence est requise en cas de traitement concomitant par un inhibiteur modéré du CYP3A4 et du CYP2C9 (voir rubrique 4.5).

Atteintes cardiovasculaires

L'utilisation de Yuvanci n'est pas recommandée chez les patients présentant l'une des affections cardiovasculaires suivantes, car il n'existe aucune donnée clinique.

- valvulopathie aortique et mitrale cliniquement significative
- péricardite constrictive
- cardiomyopathie restrictive ou congestive
- dysfonction ventriculaire gauche significative
- arythmies potentiellement mortelles
- maladie coronarienne symptomatique
- hypertension non contrôlée.

Le tadalafil possède des propriétés vasodilatatrices systémiques qui peuvent entraîner des diminutions transitoires de la pression artérielle systémique. Les médecins doivent examiner attentivement si leurs patients présentent certaines pathologies sous-jacentes, telles qu'une obstruction sévère intraventriculaire gauche, une déplétion hydrique, une hypotension autonome ou une hypotension au repos, qui pourraient être décompensées du fait des effets vasodilatateurs du tadalafil.

Chez les patients traités par des alpha₁-bloquants, l'administration concomitante de tadalafil peut entraîner une hypotension symptomatique chez certains patients. Par conséquent, l'association de Yuvanci et de doxazosine n'est pas recommandée.

Dans la partie en double aveugle de l'étude A DUE, des cas d'insuffisance cardiaque (n = 4) ont été rapportés dans le mois suivant l'initiation du traitement par Yuvanci chez des patients âgés de plus de 65 ans non traités auparavant par des médicaments spécifiques de l'HTAP. Deux cas sur quatre se sont résolus pendant le traitement, tandis que dans les deux autres cas le traitement a été interrompu en raison d'autres effets indésirables (un diagnostic nouvellement établi de maladie veino-occlusive pulmonaire [menant à une exclusion selon le protocole de l'étude] et une anémie).

Excipients à effet notoire

Yuvanci contient du lactose monohydraté. Les patients présentant une intolérance au fructose (ex. : galactosémie) ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacocinétiques

Effets d'autres médicaments sur Yuvanci

Inducteurs puissants du CYP3A4

Les inducteurs puissants du CYP3A4, dont la rifampicine, le millepertuis, la carbamazépine et la phénytoïne, peuvent réduire l'efficacité de Yuvanci. L'utilisation concomitante de Yuvanci doit être évitée.

La rifampicine (600 mg par jour) a réduit de 79 % l'exposition au macitentan à l'état d'équilibre, mais n'a pas eu d'effet sur l'exposition systémique du métabolite actif.

La rifampicine (600 mg par jour) a réduit l'ASC du tadalafil de 88 % et la C_{\max} de 46 %, par rapport aux valeurs de l'ASC et de la C_{\max} du tadalafil seul (10 mg).

Inhibiteurs puissants du CYP3A4

L'association de Yuvanci avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que l'itraconazole, le kétoconazole, le voriconazole, la clarithromycine, la télithromycine, la néfazodone, le ritonavir et le saquinavir n'est pas recommandée.

Le kétoconazole (400 mg une fois par jour) a pratiquement multiplié par 2 l'exposition au macitentan. L'exposition au métabolite actif du macitentan a été réduite de 26 %.

Le kétoconazole (200 mg par jour) a multiplié par 2 l'exposition à une dose unique (ASC) de tadalafil (10 mg) et a augmenté la C_{\max} de 15 %, par rapport aux valeurs de l'ASC et de la C_{\max} observées pour le tadalafil seul.

Le kétoconazole (400 mg par jour) a multiplié par 4 l'exposition à une dose unique (ASC) de tadalafil (20 mg) et a augmenté la C_{\max} de 22 %.

Le ritonavir (200 mg deux fois par jour), qui est un inhibiteur des CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6, a multiplié par 2 l'exposition à une dose unique (ASC) de tadalafil (20 mg) sans modification de la C_{\max} .

Le ritonavir (500 mg ou 600 mg deux fois par jour) a augmenté l'exposition à une dose unique (ASC) de tadalafil (20 mg) de 32 % et réduit la C_{\max} de 30 %.

Inhibiteurs modérés doubles du CYP3A4 et du CYP2C9

La prudence est requise en cas d'administration concomitante de Yuvanci et des inhibiteurs modérés doubles du CYP3A4 et du CYP2C9 (p. ex. fluconazole et amiodarone).

Lors de l'administration concomitante de 400 mg de fluconazole par jour, un inhibiteur modéré double du CYP3A4 et du CYP2C9, l'exposition du macitentan peut augmenter approximativement d'un facteur 3,8 d'après la modélisation pharmacocinétique basée sur la physiologie (PBPK). Toutefois, il n'y a pas eu de modification cliniquement significative de l'exposition du métabolite actif du macitentan. Il convient néanmoins de tenir compte des limites d'un tel modèle.

Administration concomitante avec les inhibiteurs modérés du CYP3A4 et les inhibiteurs modérés du CYP2C9

Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p. ex. ciprofloxacine, ciclosporine, diltiazem, érythromycine, vérapamil) et les inhibiteurs modérés du CYP2C9 (p. ex. miconazole et pipérine) doivent être administrés avec prudence en cas d'administration concomitante avec Yuvanci.

Administration concomitante avec les inhibiteurs modérés du CYP3A

La ciclosporine A (100 mg deux fois par jour), un inhibiteur combiné du CYP3A4 et de l'OATP, n'a pas modifié l'exposition du macitentan et de son métabolite actif à l'état d'équilibre de manière cliniquement significative dans les études *in vivo*.

Effets de Yuvanci sur d'autres médicaments

Pilule contraceptive orale

Dans les études *in vivo*, l'administration de macitentan 10 mg une fois par jour n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique d'un contraceptif oral (1 mg de noréthistérone et 35 µg d'éthinylestradiol). À l'état d'équilibre, le tadalafil (40 mg une fois par jour) a augmenté l'exposition de l'éthinylestradiol (ASC) de 26 % et la C_{\max} de 70 % par rapport au placebo du contraceptif. Il n'y a pas eu d'effet statistiquement significatif du tadalafil sur le lévonorgestrel, ce qui suggère que l'effet sur

l'éthinylestradiol est dû à l'inhibition de la sulfatation intestinale par le tadalafil. La pertinence clinique de ce résultat est incertaine. Cependant, une contraception fiable est obligatoire chez les patientes traitées par Yuvanci (voir rubrique 4.6).

Terbutaline

Une augmentation similaire de l'ASC et de la C_{max} observée avec l'éthinylestradiol peut être attendue avec l'administration orale de terbutaline, probablement en raison de l'inhibition de la sulfatation intestinale par le tadalafil. La pertinence clinique de ce résultat est incertaine.

Substrats du CYP1A2 (p. ex. théophylline)

Lorsque le tadalafil 10 mg a été administré avec de la théophylline (un inhibiteur non sélectif de la phosphodiesterase), aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée. Le seul effet pharmacodynamique était une légère augmentation (3,5 battements par minute) de la fréquence cardiaque.

Substrats du CYP2C9 (p. ex. R-warfarine)

Le macitentan administré sous forme de doses multiples de 10 mg une fois par jour n'a eu aucun effet sur l'exposition de la S-warfarine (substrat du CYP2C9) ni de la R-warfarine (substrat du CYP3A4) après la prise d'une dose unique de 25 mg de warfarine. L'effet pharmacodynamique de la warfarine évalué par le rapport normalisé international (INR) n'a pas été modifié par le macitentan. La pharmacocinétique du macitentan et de son métabolite actif n'a pas été modifiée par la warfarine. Le tadalafil (10 et 20 mg) n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition (ASC) à la S-warfarine ou à la R-warfarine. Le tadalafil n'a pas non plus affecté les changements du taux de prothrombine induits par la warfarine et n'a pas potentialisé l'augmentation du temps de saignement provoqué par l'acide acétylsalicylique.

Substrats de la glycoprotéine P (p. ex. digoxine)

Le tadalafil (40 mg une fois par jour) n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la digoxine (substrat de la P-gp).

Médicaments substrats de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) :

Dans les études *in vivo*, le macitentan 10 mg une fois par jour n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique d'un substrat de la BCRP (riociguat 1 mg ; rosuvastatine 10 mg).

Interactions pharmacodynamiques

Dérivés nitrés

Dans les études cliniques, il a été démontré que le tadalafil (5, 10 et 20 mg) augmentait les effets hypotenseurs des dérivés nitrés. Cette interaction a duré plus de 24 heures et n'était plus détectable 48 heures après la dernière prise de tadalafil. Par conséquent, l'administration de Yuvanci est contre-indiquée chez des patients traités par toute forme de nitrate organique, comme la nitroglycérine, l'isosorbide et le nitrate d'amyle, (voir rubrique 4.3).

Riociguat

Dans les études cliniques, il a été démontré que le riociguat augmentait les effets hypotenseurs des inhibiteurs de la PDE5. Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice clinique de l'association dans la population étudiée. L'utilisation concomitante de riociguat avec des inhibiteurs de la PDE5, tel que le tadalafil, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Antihypertenseurs (y compris les inhibiteurs calciques)

L'administration concomitante de doxazosine (4 et 8 mg par jour) et de tadalafil (5 mg en dose quotidienne et 20 mg en dose unique) augmente de manière significative l'effet hypotenseur de cet alpha-bloquant. Cet effet dure au moins douze heures et peut se manifester par des symptômes, notamment une syncope. Par conséquent, cette association n'est pas recommandée.

Dans les études d'interaction réalisées chez un nombre limité de volontaires sains, ces effets n'ont pas été rapportés avec l'alfuzosine ou la tamsulosine.

Chez les patients traités simultanément par des médicaments antihypertenseurs, le tadalafil 20 mg peut induire une baisse de la pression artérielle, (à l'exception de la doxazosine - voir ci-dessus) généralement mineure et vraisemblablement sans conséquence clinique.

Alcool

Les concentrations en alcool n'ont pas été affectées par l'administration concomitante de tadalafil (10 mg ou 20 mg). En outre, aucune variation des concentrations de tadalafil n'a été observée après l'administration concomitante d'alcool.

Le tadalafil (20 mg) n'a pas augmenté la baisse moyenne de la pression artérielle due à l'alcool (à la dose de 0,7 g/kg soit environ 180 ml d'alcool à 40 % [vodka] chez un homme de 80 kg), mais chez certains sujets, des sensations vertigineuses et une hypotension orthostatique ont été observées. Les patients doivent être informés de ces effets indésirables potentiels. Le tadalafil (10 mg) n'augmente pas l'effet de l'alcool sur les fonctions cognitives.

Prostacycline et ses analogues tels que l'époprosténol ou l'iloprost

L'efficacité et la sécurité de Yuvanci administré conjointement avec la prostacycline ou ses analogues n'ont pas été étudiées dans le cadre d'études cliniques contrôlées. Par conséquent, la prudence est recommandée en cas d'administration concomitante.

Traitements de la dysfonction érectile

La sécurité et l'efficacité des associations de tadalafil et d'autres inhibiteurs de la PDE5 ou d'autres traitements de la dysfonction érectile n'ont pas été étudiées. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas prendre Yuvanci avec ces médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Le traitement par Yuvanci ne doit être initié chez les femmes en âge de procréer qu'après vérification de l'absence de grossesse, que lorsque des conseils appropriés sur la contraception ont été donnés et qu'une contraception fiable est mise en place (voir rubriques 4.3 et 4.4). Les femmes ne doivent pas initier une grossesse dans le mois qui suit l'arrêt de Yuvanci. Des tests de grossesse mensuels sont recommandés pendant le traitement par Yuvanci afin de pouvoir détecter une grossesse le plus précocement possible.

Yuvanci est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une méthode fiable de contraception (voir rubrique 4.3).

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Yuvanci chez la femme enceinte.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du macitentan chez les femmes enceintes. Les études effectuées avec le macitentan chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'humain est encore inconnu.

Il existe des données limitées sur l'utilisation du tadalafil chez la femme enceinte.

Yuvanci est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

On ne sait pas si les substances actives de Yuvanci sont excrétées dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du macitentan dans le lait. Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu.

Yuvanci est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité masculine

Le développement d'une atrophie tubulaire testiculaire a été observé chez les animaux mâles après le traitement par macitentan (voir rubrique 5.3). Des diminutions du nombre de spermatozoïdes ont été observées chez les patients prenant des ARE. Le macitentan, comme les autres ARE, peut avoir un impact négatif sur la spermatogenèse chez l'homme.

Deux études cliniques avec du tadalafil ont suggéré qu'il n'y avait aucune altération de la fertilité chez l'homme, malgré une diminution de la concentration du sperme observée chez certains hommes.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Yuvanci n'a qu'une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des effets indésirables peuvent survenir (p. ex. céphalées, hypotension) qui peuvent avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8). Les patients doivent connaître la manière dont ils réagissent à Yuvanci avant de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents (survenant chez les patients traités par Yuvanci) dans les données issues de l'étude en double aveugle/en ouvert A DUE étaient l'anémie/la diminution du taux sanguin d'hémoglobine (22,2 %), l'œdème/la rétention liquidienne (17,3 %) et les céphalées (14,1 %). Dans cette étude, l'effet indésirable grave le plus fréquent était l'anémie (1,1 %, soit 2 patients), suivie par les palpitations, l'hypotension, les hémorragies inter-menstruelles, l'œdème/la rétention liquidienne et la grippe, chacun rapporté chez 1 patient (0,5 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le profil de sécurité présenté ci-dessous est basé sur les données de Yuvanci et sur le profil de sécurité connu de chaque composant, le macitentan et le tadalafil.

Les données de sécurité de Yuvanci provenaient d'une étude clinique de phase 3 en double aveugle, contrôlée contre substance active (A DUE) et d'une extension en ouvert chez des patients atteints d'HTAP. Le nombre total de patients recevant Yuvanci était de 185 patients avec une exposition médiane à Yuvanci de 59,9 semaines.

Les effets indésirables connus pour le macitentan et le tadalafil qui n'ont pas été observés dans l'étude A DUE sont inclus dans le tableau 1 en se basant sur le résumé des caractéristiques du produit de chaque composant, le macitentan et le tadalafil.

Les effets indésirables sont répertoriés par classe de système d'organe MedDRA et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables chez les patients atteints d'HTAP traités par Yuvanci, macitentan et/ou tadalafil

Classe de système d'organe	Effets indésirables	Fréquence^a
Infections et infestations	Bronchite ^b	Très fréquent
	Grippe	Fréquent
	Infection des voies urinaires	Fréquent
	Infection des voies aériennes supérieures	Fréquent
	Pharyngite ^b	Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie/hémoglobine diminuée ^c	Très fréquent
	Leucopénie	Fréquent
	Thrombopénie ^a	Fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité ^a (y compris prurit ^d)	Fréquent
	Angioœdème ^a	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent
	Syncope	Très fréquent
	Migraine ^a	Fréquent
	Convulsion ^e	Peu fréquent
	Amnésie transitoire ^e	Peu fréquent
	Accident vasculaire cérébral ^e (y compris événements hémorragiques)	Fréquence indéterminée ^f
Affections oculaires	Vision trouble	Fréquent
	Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN) ^e	Fréquence indéterminée ^f
	Occlusion vasculaire rétinienne ^e	Fréquence indéterminée ^f
	Défaut du champ visuel ^e	Fréquence indéterminée ^f
	Choriorétinopathie séreuse centrale ^e	Fréquence indéterminée ^f
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes ^e	Peu fréquent
	Perte soudaine de l'audition ^e	Fréquence indéterminée ^f
Affections cardiaques	Palpitations	Fréquent
	Tachycardie ^a	Fréquent
	Mort subite ^e	Peu fréquent
	Infarctus du myocarde ^e	Fréquence indéterminée ^f
	Angor instable ^e	Fréquence indéterminée ^f
	Arythmie ventriculaire ^e	Fréquence indéterminée ^f
Affections vasculaires	Bouffée vaso-motrice ^{a,g}	Très fréquent
	Hypotension	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rhinopharyngite ^a (y compris congestion nasale, congestion sinusale et rhinite)	Très fréquent
	Épistaxis	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées ^a	Très fréquent
	Dyspepsie ^a	Très fréquent
	Gêne abdominale ^a	Très fréquent
	Douleur abdominale ^a	Très fréquent
	Vomissements	Fréquent

	Reflux gastro-œsophagien	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Transaminases augmentées	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Fréquent
	Urticaire ^e	Peu fréquent
	Hyperhidrose ^e	Peu fréquent
	Syndrome de Stevens-Johnson ^e	Fréquence indéterminée ^f
	Dermatite exfoliatrice ^e	Fréquence indéterminée ^f
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Myalgie ^a	Très fréquent
	Dorsalgie ^a	Très fréquent
	Extrémités douloureuses ^a	Très fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Hématurie ^e	Peu fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	Augmentation des saignements utérins ^h	Fréquent
	Priapisme ^e	Peu fréquent
	Hémorragie du pénis ^e	Peu fréquent
	Hématospermie ^e	Peu fréquent
	Érections prolongées ^e	Fréquence indéterminée ^f
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème ⁱ	Très fréquent
	Rétention liquidienne ⁱ	Très fréquent
	Gonflement du visage	Fréquent
	Douleur thoracique	Fréquent

^a Lorsque la même réaction indésirable a été observée avec plus d'un médicament (c.-à-d. macitentan, tadalafil et Yuvanci), la catégorie représentant la fréquence la plus élevée est présentée.

^b Non observé avec Yuvanci dans les données de l'étude en double aveugle, mais rapporté avec le macitentan en monothérapie.

^c Comprend l'anémie, l'anémie par déficience en fer, l'anémie par maladie chronique, hémoglobine diminuée, l'anémie normochromique, la pancytopenie, l'anémie par saignement et la myélofibrose.

^d Un prurit a été observé avec le macitentan, caractérisé comme « peu fréquent ».

^e Non observée avec Yuvanci dans les données de l'étude en double aveugle, mais rapportée avec le tadalafil en monothérapie.

^f Événements non rapportés dans les études réalisées pour le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché et ne pouvant pas être estimés à partir des données disponibles. Les effets indésirables ont été inclus dans le tableau en raison des données depuis la commercialisation ou d'études cliniques issues de l'utilisation du tadalafil dans le traitement de la dysfonction érectile.

^g Comprend les bouffées congestives et les bouffées de chaleur.

^h Comprend les saignements menstruels abondants, les saignements intermenstruels, la polyménorrhée et les hémorragies vaginales. Fréquence basée sur l'exposition chez les femmes.

ⁱ Comprend œdèmes périphériques, gonflement périphérique, œdème généralisé, gonflement, œdème de la moelle osseuse, rétention liquidienne, tuméfaction articulaire, œdème, hypervolémie et épanchement péricardique.

Description de certains effets indésirables

Hypotension

L'hypotension a été associée à l'utilisation d'ARE, notamment le macitentan. Dans la période en double aveugle de l'étude A DUE portant sur Yuvanci chez des patients atteints d'HTAP, l'incidence de l'hypotension était de 7,5 % dans le bras Yuvanci ; aucun cas d'hypotension n'a été rapporté dans les bras macitentan et tadalafil en monothérapie. L'incidence de l'hypotension était de 6,5 % dans le bras Yuvanci dans l'étude combinée en double aveugle/en ouvert.

Dans l'étude SERAPHIN, une étude à long terme en double aveugle portant sur le macitentan chez des patients atteints d'HTAP, une hypotension a été rapportée chez respectivement 7,0 % et 4,4 % des patients sous macitentan 10 mg en monothérapie et sous placebo.

Œdème/rétention liquidienne

L'œdème/la rétention liquidienne a été associé à l'utilisation d'ARE, y compris le macitentan. Dans la période en double aveugle de l'étude A DUE portant sur Yuvanci chez des patients atteints d'HTAP, l'incidence des cas d'œdème/de rétention liquidienne était respectivement de 20,6 %, 14,3 % et 15,9 % dans les bras Yuvanci, macitentan et tadalafil. L'incidence des cas d'œdème/de rétention liquidienne chez les patients traités par Yuvanci dans la phase combinée en double aveugle/en ouvert était de 17,3 %.

Dans l'étude SERAPHIN, l'incidence des événements indésirables à type d'œdème était de 21,9 % dans le groupe macitentan 10 mg en monothérapie et de 20,5 % dans le groupe placebo.

Anomalies biologiques

Transaminases hépatiques

Au cours de la période en double aveugle de l'étude A DUE chez des patients atteints d'HTAP, l'incidence d'une augmentation des aminotransférases $\geq 3 \times$ LSN était de 1,0 % dans le bras Yuvanci et de 4,5 % dans le bras tadalafil. Aucune augmentation des aminotransférases $\geq 3 \times$ LSN n'a été rapportée dans le bras macitentan. Au cours de la phase en double aveugle/en ouvert l'incidence des augmentations des transaminases $\geq 3 \times$ LSN était de 3,4 % et l'incidence des augmentations des transaminases $\geq 8 \times$ LSN était de 1,1 % chez les patients traités par Yuvanci.

Dans l'étude SERAPHIN, l'incidence des cas d'augmentations des transaminases (ALAT/ASAT) $> 3 \times$ LSN était de 3,4 % sous macitentan 10 mg en monothérapie et de 4,5 % sous placebo. Des augmentations $> 5 \times$ LSN sont survenues chez 2,5 % des patients sous macitentan 10 mg en monothérapie contre 2 % des patients sous placebo.

Diminutions du taux d'hémoglobine et anémie

Dans la période en double aveugle de l'étude A DUE conduite chez des patients atteints d'HTAP, l'incidence de l'anémie était respectivement de 18,7 %, 2,9 % et 2,3 % dans les bras Yuvanci, macitentan et tadalafil. A la semaine 16, la diminution moyenne du taux sanguin d'hémoglobine par rapport aux valeurs initiales était plus importante avec Yuvanci qu'avec le macitentan et le tadalafil soit : respectivement 1,39 g/dl (0,87 mmol/l), 0,68 g/dl (0,42 mmol/l) et 0,08 g/dl (0,05 mmol/l) dans les bras Yuvanci, macitentan et tadalafil. Dans la phase combinée en double aveugle/en ouvert de l'étude, le traitement par Yuvanci a été associé à une diminution du taux moyen d'hémoglobine de 0,95 g/dl (0,59 mmol/l) entre l'inclusion et la semaine 47 (106 patients).

Dans l'étude SERAPHIN, le macitentan 10 mg en monothérapie a été associé à une diminution moyenne du taux d'hémoglobine de 1 g/dl (0,69 mmol/l) par rapport au placebo.

Globules blancs

Dans la phase en double aveugle de l'étude A DUE conduite chez des patients atteints d'HTAP, la diminution moyenne du taux des leucocytes à la semaine 16 par rapport à l'inclusion était supérieure dans le bras Yuvanci par rapport au bras macitentan et tadalafil, soit : $1,4 \times 10^9/l$ dans le bras Yuvanci et $0,5 \times 10^9/l$ dans les bras macitentan et tadalafil. Dans la phase combinée en double aveugle/en ouvert de l'étude, le traitement par Yuvanci a été associé à une diminution de la numération leucocytaire moyenne de $1,2 \times 10^9/l$ entre l'inclusion et la semaine 47 (106 patients).

Dans l'étude SERAPHIN, le macitentan 10 mg en monothérapie a été associé à une diminution du nombre moyen de leucocytes par rapport à la valeur de référence de $0,7 \times 10^9/l$ alors qu'il n'était pas mis en évidence de changement chez les patients traités par placebo.

Plaquettes

Au cours de la période en double aveugle de l'étude A DUE conduite chez des patients atteints d'HTAP, la diminution moyenne des plaquettes par rapport aux valeurs initiales à la semaine 16 a été de $16,2 \times 10^9/l$ par rapport à $19,3 \times 10^9/l$ le bras macitentan et de $5,6 \times 10^9/l$ dans le bras tadalafil. Dans la phase combinée en double aveugle/en ouvert de l'étude, le traitement par Yuvanci a été

associé à une diminution de la numération plaquettaire moyenne de $16,6 \times 10^9/l$ entre l'inclusion et la semaine 47 (104 patients).

Dans l'étude SERAPHIN, le macitentan 10 mg en monothérapie a été associé à une diminution du nombre moyen de plaquettes de $17 \times 10^9/l$ par rapport à la valeur de référence, alors que la diminution moyenne était de $11 \times 10^9/l$ dans le groupe des patients sous placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Le macitentan a été administré en dose unique jusqu'à 600 mg à des sujets sains. Les effets indésirables observés ont été des céphalées, des nausées et des vomissements. Le tadalafil a été administré en dose unique jusqu'à 500 mg à des sujets sains. Les effets indésirables ont été similaires à ceux observés avec des doses plus faibles. D'après les données disponibles pour chaque composant, il est peu probable que la dialyse soit efficace. En cas de surdosage, les mesures habituelles de traitements symptomatiques doivent être mises en œuvre selon les besoins.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihypertenseurs, antihypertenseurs pour hypertension artérielle pulmonaire, Code ATC : C02KX54.

Mécanisme d'action

Yuvanci est une association en comprimé oral de deux substances actives ayant des mécanismes d'action différents et destinée à améliorer l'hypertension artérielle pulmonaire : le macitentan, un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE), et le tadalafil, un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (iPDE5).

Le macitentan est un antagoniste puissant des récepteurs de l'endothéline (ET) actif par voie orale. Il est actif à la fois sur les récepteurs ET_A et ET_B et environ 100 fois plus sélectif pour l'ET_A que pour l'ET_B *in vitro*. Le macitentan a une forte affinité pour les récepteurs de l'ET et occupe de façon prolongée les récepteurs de l'ET des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires humaines. L'ET-1 et ses récepteurs (ET_A et ET_B) entraînent divers effets tels qu'une vasoconstriction, une fibrose, une prolifération, une hypertrophie et une inflammation. Dans les conditions pathologiques telles que l'HTAP, le système ET local est stimulé et participe à l'hypertrophie vasculaire et aux atteintes des organes.

Le tadalafil est un inhibiteur puissant et sélectif de la PDE5, l'enzyme responsable de la dégradation de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). L'hypertension artérielle pulmonaire est associée à

une altération de la libération de monoxyde d'azote par l'endothélium vasculaire et à une réduction consécutive des concentrations de GMPc dans les muscles lisses vasculaires pulmonaires. La PDE5 est la phosphodiesterase prédominante dans le système vasculaire pulmonaire. L'inhibition de la PDE5 par le tadalafil augmente les concentrations de GMPc, ce qui entraîne la relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires pulmonaires et la vasodilatation du lit vasculaire pulmonaire.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de Yuvanci a été démontrée dans une étude internationale, multicentrique, en double aveugle, adaptative, randomisée, contrôlée contre traitement actif, en groupes parallèles (A DUE) menée chez 187 patients atteints d'HTAP (Classe fonctionnelle [CF] OMS II-III). L'étude a été conçue pour comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi de Yuvanci au macitentan en monothérapie et au tadalafil en monothérapie. Des patients présentant une résistance vasculaire pulmonaire (RVP) d'au moins 240 dyn×s/cm⁵ ont été randomisés pour recevoir Yuvanci (macitentan 10 mg et tadalafil 40 mg) (n = 108), 10 mg de macitentan en monothérapie (n = 35) ou 40 mg de tadalafil en monothérapie (n = 44), une fois par jour.

Le traitement était débuté par macitentan 10 mg et tadalafil 20 mg pendant une semaine chez les patients qui ne recevaient pas une dose thérapeutique de IPDE5 au début de l'étude.

Les patients qui ont reçu un traitement pendant la période de traitement en double aveugle (n = 186) étaient naïfs de traitement par toute monothérapie spécifique à l'HTAP (52,7 %), ou recevaient un traitement par ARE (17,2 %) ou par IPDE5 (30,1 %). Les patients inclus présentaient une HTAP idiopathique (50,5 %), une HTAP héréditaire (4,8 %), une HTAP associée à une connectivite (34,9 %) ou une HTAP associée à une cardiopathie congénitale (3,2 %). La moyenne d'âge était de 50,2 ans (tranche d'âge : 18 à 80 ans), 20,4 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, 22 % étaient des hommes et 61,8 % étaient caucasiens. Au moment de l'inclusion, 51,1 % des patients étaient en CF OMS II et 48,9 % en CF OMS III.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la variation de la résistance vasculaire pulmonaire (RVP) exprimé par le rapport entre la semaine 16 et l'entrée dans l'étude pour la comparaison de Yuvanci à chaque monothérapie.

Le critère d'évaluation secondaire majeur était la variation de la distance moyenne parcourue au test de marche de 6 minutes (6-minute walk distance, 6MWD) entre l'entrée dans l'étude et après 16 semaines de traitement pour la comparaison de Yuvanci par rapport à chaque monothérapie.

Paramètres hémodynamiques

Le traitement par Yuvanci a entraîné un effet statistiquement significatif de 0,71 (IC à 95 % : 0,61 à 0,82, p < 0,0001), représentant une réduction de 29 % de la RVP, par rapport au macitentan, et de 0,72 (IC à 95 % : 0,64 à 0,80, p < 0,0001), représentant une réduction de 28 % de la RVP, par rapport au tadalafil (Tableau 2). L'efficacité de Yuvanci sur le critère d'évaluation principal a été homogène dans les sous-groupes d'âge, de sexe, d'origine ethnique et de CF OMS à l'entrée dans l'étude. En outre, l'efficacité était homogène chez les patients naïfs de traitement ou précédemment exposés à un ARE ou un inhibiteur de la PDE5.

Tableau 2 : Variation de la RVP entre l'entrée dans l'étude et la semaine 16 du traitement

	Naïfs de traitement et traitement antérieur par ARE		Naïfs de traitement et traitement antérieur par IPDE5	
	Macitentan (n = 35)	Yuvanci (n = 70)	Tadalafil (n = 44)	Yuvanci (n = 86)
RVP moyenne à l'entrée dans l'étude (IC à 95 %)	816 (683 ; 949)	834 (687 ; 982)	802 (639 ; 965)	885 (749 ; 1 020)

Réduction de la RVP moyenne à la semaine 16 (dynxs/cm5) (IC à 95 %)	-162 (-242 ; -82)	-371 (-471 ; -270)	-181 (-251 ; -111)	-385 (-468 ; -301)
Moyenne géométrique de la RVP (semaine 16/entrée dans l'étude) (IC à 95 %)	0,77 (0,69 ; 0,87)	0,55 (0,50 ; 0,60)	0,78 (0,72 ; 0,84)	0,56 (0,52 ; 0,60)
Ratios des moyennes géométriques (IC à 95 %)		0,71 (0,61 ; 0,82)		0,72 (0,64 ; 0,80)
Valeur p bilatérale		< 0,0001		< 0,0001

RVP = résistance vasculaire pulmonaire ; IC = intervalles de confiance ; n = nombre de patients.

Capacité à l'effort

Une augmentation numérique de la distance parcourue au test 6MWD sous Yuvanci par rapport au macitentan ou au tadalafil a été observée (Tableau 3).

Tableau 3 : Variation de la distance moyenne parcourue au test 6MWD entre l'entrée dans l'étude et la semaine 16 du traitement

	Naïfs de traitement et traitement antérieur par ARE		Naïfs de traitement et traitement antérieur par iPDE5	
	Macitentan (n = 35)	Yuvanci (n = 70)	Tadalafil (n = 44)	Yuvanci (n = 86)
Moyenne à l'entrée dans l'étude (IC à 95 %)	347 (318 ; 377)	354 (330 ; 379)	362 (341 ; 383)	351 (330 ; 372)
Variation moyenne par rapport à l'entrée dans l'étude à la semaine 16 (m) (IC à 95 %)	39 (15 ; 62)	53 (32 ; 74)	16 (3 ; 29)	43 (27, 60)
Différences moyennes (IC à 95 %)		16 (-17 ; 49)		25 (-0,9 ; 52)
Valeur p bilatérale		0,38		0,06

IC = intervalles de confiance ; 6MWD = 6-minute walk distance (test de distance de marche de 6 minutes) ; n = nombre de patients.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Yuvanci dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteinte d'HTAP (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité du macitentan et du tadalafil administrés avec Yuvanci était comparable à celle observée lorsque le macitentan 10 mg et le tadalafil 40 mg étaient administrés en comprimés séparés. La bioéquivalence a été établie après l'administration d'une dose unique chez des sujets sains. La bioéquivalence de Yuvanci (macitentan 10 mg/tadalafil 20 mg) a également été établie avec chaque composant, macitentan 10 mg et tadalafil 20 mg.

Absorption

Lorsque Yuvanci (macitentan 10 mg/tadalafil 40 mg) comprimé a été administré à des sujets sains avec un repas riche en graisses, aucun effet de la nourriture sur la pharmacocinétique du macitentan

n'a été observé et l'ASC du tadalafil est restée inchangée, tandis que la C_{max} a augmenté de 45 %. Cette augmentation de la C_{max} du tadalafil n'est pas considérée comme cliniquement significative.

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du macitentan 10 mg et du tadalafil 20 mg n'a été observée après l'administration d'un comprimé de Yuvanci (macitentan 10 mg et tadalafil 20 mg) chez des sujets sains après un repas riche en graisses et en calories.

Macitentan

Les concentrations plasmatiques maximales de macitentan sont atteintes environ 9 heures après son administration.

Tadalafil

Le tadalafil est facilement absorbé après administration orale et la concentration plasmatique maximale moyenne observée (C_{max}) est atteinte à un délai médian d'environ 2 heures après l'administration. La biodisponibilité absolue du tadalafil après administration orale n'a pas été déterminée.

Distribution

Macitentan

Le macitentan et son métabolite actif sont essentiellement liés aux protéines plasmatiques (> 99 %), principalement à l'albumine et, dans une moindre mesure, à l'alpha-1 glycoprotéine acide. Le macitentan et son métabolite actif ACT-132577 sont bien distribués dans les tissus, comme l'indique un volume de distribution apparent (V_{ss}/F) respectivement d'environ 50 l pour le macitentan et 40 l pour l'ACT-132577.

Tadalafil

Le volume de distribution moyen est d'environ 77 l, ce qui indique que le tadalafil est distribué dans les tissus. Aux concentrations thérapeutiques, le tadalafil est lié à 94 % aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines n'est pas modifiée par l'insuffisance rénale. Moins de 0,0005 % de la dose administrée se retrouvait dans le sperme de sujets sains.

Biotransformation

Macitentan

Le macitentan est métabolisé suivant quatre voies principales. La dépropylation oxydative du sulfamide conduit à un métabolite pharmacologiquement actif. Cette réaction est dépendante du système du cytochrome P450 (CYP), principalement du CYP3A4 (environ 99 %), avec des contributions mineures du CYP2C8, du CYP2C9 et du CYP2C19. Le métabolite actif circule dans le plasma humain et pourrait contribuer à l'effet pharmacologique. D'autres voies métaboliques conduisent à la formation de produits sans activité pharmacologique. Pour ces voies, le CYP2C9 joue un rôle prédominant avec des contributions mineures du CYP2C8, du CYP2C19 et du CYP3A4.

Tadalafil

Le tadalafil est essentiellement métabolisé par l'isoforme CYP3A4. Le principal métabolite circulant est le dérivé méthylcatéchol glucuronide. Ce métabolite est au moins 13 000 fois moins puissant que le tadalafil sur la PDE5. Par conséquent, il ne devrait pas être cliniquement actif aux concentrations de métabolites observées.

Élimination

Macitentan

Les concentrations plasmatiques du macitentan et de son métabolite actif diminuent lentement, avec une demi-vie d'élimination apparente respectivement d'environ 16 heures et 48 heures. Le macitentan n'est excrété qu'après une métabolisation importante. La voie d'excrétion principale est la voie urinaire, représentant environ 50 % de la dose administrée.

Tadalafil

La clairance orale moyenne du tadalafil est de 3,4 l/h et la demi-vie moyenne est de 24 heures chez les sujets sains.

Le tadalafil est essentiellement excrété sous forme de métabolites inactifs, principalement dans les selles (environ 61 % de la dose) et, à un moindre degré, dans les urines (environ 36 % de la dose).

Linéarité/non-linéarité

Macitentan

Après administration répétée, la pharmacocinétique du macitentan est proportionnelle à la dose jusqu'à 30 mg inclus.

Tadalafil

Pour des doses comprises entre 2,5 et 20 mg, l'exposition au tadalafil (ASC) augmente proportionnellement à la dose chez les sujets sains. Entre 20 mg et 40 mg, on observe une augmentation moins que proportionnelle de l'exposition. Au cours d'une prise quotidienne de tadalafil 20 mg et 40 mg, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 5 jours, et l'exposition est environ 1,5 fois supérieure à celle obtenue après une dose unique.

Études pharmacocinétiques d'interaction

À leurs doses thérapeutiques, le macitentan et le tadalafil n'ont aucun effet connu sur les isoformes du CYP450 ou les transporteurs.

Macitentan ou tadalafil en tant que substrat des transporteurs de médicaments :

Le macitentan n'est pas un substrat de la P-gp/MDR-1. Le macitentan et son métabolite actif ne sont pas des substrats pertinents de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3, mais pénètrent dans le foie par diffusion passive. Le tadalafil est un substrat de la P-gp.

Populations particulières

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de Yuvanci n'a pas été étudiée chez les patients insuffisants rénaux.

L'exposition au macitentan et à son métabolite actif a été multipliée respectivement par 1,3 et 1,6 chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement pertinente pour le macitentan en monothérapie.

Dans les études de pharmacologie clinique utilisant une dose unique de tadalafil (5 à 20 mg), l'exposition au tadalafil (ASC) était approximativement doublée chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine : 51 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine : 31 à 50 ml/min) et chez les sujets présentant une insuffisance rénale terminale sous

dialyse. Chez les patients hémodialysés, la C_{max} était supérieure de 41 % à celle observée chez les sujets sains. L'élimination du tadalafil par hémodialyse est négligeable.

Yuvanci n'est pas recommandé chez les patients dialysés ou chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), en raison d'une augmentation de l'exposition au tadalafil (ASC), du manque d'expérience clinique et de l'absence d'efficacité de la dialyse sur la clairance (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de Yuvanci n'a pas été étudiée chez les patients insuffisants hépatiques.

L'exposition au macitentan a diminué de 21 %, 34 % et 6 % et, pour le métabolite actif, de 20 %, 25 % et 25 % chez les sujets présentant respectivement une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère. Cette diminution n'est pas considérée comme cliniquement pertinente pour le macitentan en monothérapie.

L'exposition (ASC) au tadalafil chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh) est comparable à l'exposition observée chez les sujets sains après l'administration d'une dose de 10 mg. Peu de données cliniques de tolérance du tadalafil sont disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Aucune donnée n'est disponible sur l'administration en prise quotidienne de tadalafil chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Patients atteints d'HTAP

L'exposition au macitentan et à son métabolite actif chez les patients atteints d'HTAP était respectivement environ 1,2 fois et 1,3 fois supérieure à celle observée chez les sujets sains.

L'exposition au tadalafil chez les patients atteints d'HTAP était 1,3 fois supérieure à celle observée chez les sujets sains.

Ces différences ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes.

Aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du macitentan et du tadalafil n'est observé chez les personnes âgées ou en fonction de l'origine ethnique ou du sexe.

Aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du tadalafil n'est observé chez les patients diabétiques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude non clinique n'a été menée sur Yuvanci. Les données toxicologiques non cliniques sont basées sur les résultats d'études menées individuellement avec le macitentan et le tadalafil.

Macitentan

Un épaissement de l'intima des artères coronaires a été observé chez le chien à une exposition 17 fois supérieure à l'exposition chez l'homme après 4 à 39 semaines de traitement. En raison de la sensibilité spécifique liée à l'espèce et de la marge de sécurité, ce résultat est considéré comme non pertinent pour l'Homme.

Le macitentan n'était pas génotoxique dans une batterie standard d'études *in vitro* et *in vivo*. Le macitentan n'était pas phototoxique *in vivo* après une dose unique à des expositions allant jusqu'à 24 fois l'exposition chez l'Homme.

Des études de cancérogenèse d'une durée de 2 ans n'ont pas révélé de potentiel carcinogène chez le rat et la souris à des expositions, respectivement, 18 fois et 116 fois supérieures à l'exposition chez l'Homme.

Une dilatation tubulaire testiculaire a été observée dans des études de toxicité chronique chez le rat et le chien mâles avec des marges de sécurité respectives de 11,6 et 5,8. La dilatation tubulaire était entièrement réversible. Après 2 ans de traitement, une atrophie tubulaire testiculaire a été observée chez le rat à une exposition 4 fois supérieure à l'exposition chez l'homme. Une hypospermatogénèse a été observée dans l'étude de cancérogenèse tout au long de la vie du rat et dans les études de toxicité à doses répétées chez le chien à des expositions qui fournissent des marges de sécurité de 9,7 chez le rat et de 23 chez le chien. Les marges de sécurité pour la fertilité étaient de 18 pour le rat mâle et de 44 pour le rat femelle.

Le macitentan était tératogène chez le lapin et le rat à toutes les doses testées. Pour les deux espèces, des anomalies cardiovasculaires et des anomalies de la fusion de l'arc mandibulaire sont rapportées.

L'administration de macitentan à des rats femelles au stade avancé de la gestation jusqu'à l'allaitement à des expositions maternelles 5 fois supérieures à l'exposition chez la femme a provoqué une diminution de la survie des petits et une altération de la capacité de reproduction de la progéniture, qui avait été exposée au macitentan pendant la fin de la vie intra-utérine et par le lait pendant la période d'allaitement.

Le traitement de rats juvéniles du jour 4 au jour 114 après la naissance a entraîné une diminution du gain de poids corporel conduisant à des effets indésirables sur le développement (retard de la descente testiculaire, réduction réversible de la longueur des os longs, prolongation de la phase œstrogénique). Une augmentation des pertes pré- et post-implantation, une diminution du nombre moyen de petits et une diminution du poids des testicules et de l'épididyme ont été observées à des expositions 7 fois supérieures à l'exposition chez l'homme. Une atrophie tubulaire testiculaire et des effets sur les paramètres de la reproduction et la morphologie des spermatozoïdes ont été rapportés à des expositions 3,8 fois supérieures à l'exposition chez l'homme.

Tadalafil

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Hydroxypropylcellulose
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée (E463a)
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium (E470b)
Cellulose microcristalline (E460i)
Polysorbate 80 (E433)
Povidone (E1201)
Glycolate d'amidon sodique
Laurylsulfate de sodium

Pelliculage : Yuvanci 10 mg/20 mg

Hypromellose
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Lactose monohydraté
Talc (E553b)

Dioxyde de titane (E171)
Triacétine (E1518)

Pelliculage : Yuvanci 10 mg/40 mg

Hypromellose
Lactose monohydraté
Talc (E553b)
Dioxyde de titane (E171)
Triacétine (E1518)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.
Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Yuvanci 10 mg/20 mg comprimés pelliculés

30 x 1 comprimés pelliculés dans des plaquettes unitaires perforées en aluminium avec dessiccant intégré. La couche en contact avec le produit est une couche de polyéthylène sans dessiccant.

Yuvanci 10 mg/40 mg comprimés pelliculés

30 x 1 comprimés pelliculés dans des plaquettes unitaires perforées en aluminium avec dessiccant intégré. La couche en contact avec le produit est une couche de polyéthylène sans dessiccant.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 27/09/2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.