

## 1. NÁZOV LIEKU

Yuvanci 10 mg/20 mg filmom obalené tablety  
Yuvanci 10 mg/40 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Yuvanci 10 mg/20 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10 mg macitentanu a 20 mg tadalafilu.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10 mg macitentanu a 40 mg tadalafilu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna 10 mg/20 mg filmom obalená tableta obsahuje približne 147 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Jedna 10 mg/40 mg filmom obalená tableta obsahuje približne 253 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Yuvanci 10 mg/20 mg filmom obalené tablety

Ružové podlhovasté filmom obalené tablety s rozmermi 13 mm × 6 mm s vyrazeným označením „1020“ na jednej strane a „MT“ na druhej strane.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmom obalené tablety

Biele až takmer biele podlhovasté filmom obalené tablety s rozmermi 15 mm × 7 mm s vyrazeným označením „1040“ na jednej strane a „MT“ na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Yuvanci je indikovaný ako substitučná terapia na dlhodobú liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) dospelým pacientom s ochorením II. až III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO, ktorí sú už liečení kombináciou macitentanu a tadalafilu podávanými súčasne vo forme samostatných tabliet.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a sledovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou PAH.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Yuvanci je jedna 10 mg/40 mg tableta, ktorá sa užíva perorálne jedenkrát denne.

- U pacientov, ktorí sú v súčasnosti liečení 10 mg macitentanu a 40 mg tadalafilu ako samostatné tablety, použite Yuvanci 10 mg/40 mg tabletu.
- U pacientov, ktorí sú v súčasnosti liečení 10 mg macitentanu a 20 mg tadalafilu ako samostatné tablety, použite Yuvanci 10 mg/20 mg tabletu. Dávka sa môže zvýšiť na 10/40 mg jedenkrát denne na základe znášateľnosti.

Yuvanci sa má užívať každý deň približne v rovnakom čase.

### Vynechanie dávky

Ak pacient vynechá dávku Yuvanci, má ju užiť čo najskôr a potom má užiť ďalšiu dávku v pravidelnom plánovanom čase. Ak pacient vynechal jednu dávku, nemá užiť dve dávky súčasne.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší pacienti*

U pacientov starších ako 65 rokov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Užívanie Yuvanci sa neodporúča u pacientov podstupujúcich dialýzu alebo u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min). U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je nutná úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

Yuvanci je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene s cirhózou alebo bez nej (Childova-Pughova trieda C) alebo klinicky významnou zvýšenou hladinou pečeňových aminotransferáz vyššou ako 3-násobok hornej hranice normy ( $>3 \times \text{HHN}$ ) (pozri časť 4.3). U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A alebo B) nie je nutná úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Yuvanci u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli skúmané. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Filmom obalené tablety sa nemajú lámať a majú sa prehltnúť celé s vodou, s jedlom alebo bez jedla. Vplyv ich lámania alebo drvenia sa neskúmal.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na ktorékoľvek liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Akútny infarkt myokardu v priebehu posledných 90 dní.
- Gravidita (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Dojčenie (pozri časť 4.6).
- Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene s cirhózou alebo bez nej (Childova-Pughova trieda C) (pozri časti 4.2 a 4.4).
- Východiskové hodnoty pečeňových aminotransferáz (aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo alanínaminotransferázy (ALT)  $> 3 \times \text{HHN}$ ) (pozri časti 4.2 a 4.4).
- Závažná hypotenzia ( $< 90/50$  mm Hg).

- Súbežné podávanie s nitrátmi alebo stimulátormi guanylátcyklázy (ako je riociguát, pozri časť 4.5).
- Pacienti s anamnézou neareritickej prednej ischemickej neuropatie zrkového nervu (NAION).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Funkcia pečene

Zvýšené hladiny pečeňových aminotransferáz (AST a ALT) boli spojené s PAH a antagonistami endotelínových receptorov (ERA) (pozri časť 4.8). Yuvanci je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene s cirhózou alebo bez nej (Childova-Pughova trieda C) alebo zvýšenou hladinou pečeňových aminotransferáz vyššou ako 3-násobok hornej hranice normy ( $> 3 \times \text{HHN}$ ). Pred začatím liečby liekom Yuvanci sa majú vykonať testy pečeňových enzýmov (pozri časti 4.2 a 4.3).

Pacienti majú byť sledovaní z hľadiska prejavov poškodenia pečene a odporúča sa mesačné monitorovanie ALT a AST. Ak sa vyskytne trvalé, nevysvetliteľné, klinicky významné zvýšenie hladín aminotransferáz alebo ak je zvýšenie sprevádzané zvýšením bilirubínu  $> 2 \times \text{HHN}$  alebo klinickými príznakmi poškodenia pečene (napr. žltacka), podávanie Yuvanci sa má ukončiť.

Opätovné začatie podávania Yuvanci sa môže zväziť po návrate hladín pečeňových enzýmov do normálneho rozmedzia u pacientov, u ktorých sa nevyskytli klinické príznaky poškodenia pečene. Odporúča sa poradiť sa s hepatológom.

##### Použitie u žien vo fertilnom veku

Liečba liekom Yuvanci sa má začať u žien vo fertilnom veku len vtedy, ak sa overila neprítomnosť tehotenstva, poskytlo sa vhodné poradenstvo o antikoncepcii a používa sa spoľahlivá antikoncepcia (pozri časti 4.3 a 4.6). Ženy nemajú otehotnieť 1 mesiac po ukončení podávania Yuvanci. Počas liečby liekom Yuvanci sa odporúčajú mesačné tehotenské testy, ktoré umožnia včasné zistenie tehotenstva.

##### Koncentrácia hemoglobínu

S antagonistami endotelínových receptorov (ERA) vrátane macitentanu sa spája zníženie koncentrácie hemoglobínu (pozri časť 4.8). V placebom kontrolovaných štúdiách nebol pokles koncentrácie hemoglobínu súvisiaci s macitentanom progresívny, stabilizoval sa po prvých 4 – 12 týždňoch liečby a počas chronickej liečby zostal stabilný. Pri liečbe macitentanom a inými ERA boli hlásené prípady anémie vyžadujúce transfúziu krviniek. Začatie podávania Yuvanci sa neodporúča u pacientov so závažnou anémiou. Odporúča sa, aby sa pred začatím liečby liekom Yuvanci merali koncentrácie hemoglobínu a aby sa testy počas liečby opakovali podľa klinickej indikácie.

##### Plúcna venookluzívna choroba

Pri použití vazodilatancií (najmä prostacyklínov) u pacientov s plúcnou venookluzívnou chorobou boli hlásené prípady plúcneho edému. Preto ak sa pri podávaní Yuvanci u pacientov s PAH objavia prejavy plúcneho edému, treba zväziť možnosť plúcnej venookluzívnej choroby. Keďže nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o podávaní Yuvanci pacientom s venookluzívnou chorobou, podávanie Yuvanci týmto pacientom sa neodporúča.

##### Zrak

V súvislosti s užívaním tadalafilu a iných inhibítorov PDE5 boli hlásené poruchy zraku vrátane centrálnej seróznej chorioretinopatie (CSCR) a prípady NAION. Väčšina prípadov CSCR spontánne ustúpila po ukončení liečby tadalafilom. Pokiaľ ide o NAION, analýzy údajov z pozorovaní naznačujú zvýšené riziko akútnej NAION u mužov s erektilnou dysfunkciou po expozícii tadalafilu alebo iným inhibítorom PDE5. Všetci pacienti užívajúci Yuvanci majú byť poučení, že v prípade náhlejšej poruchy zraku, zhoršenia zrakovej ostrosti a/alebo skreslenia zraku majú prestať užívať Yuvanci a majú sa

okamžite poradiť s lekárom (pozri časť 4.3). Pacienti so známymi dedičnými degeneratívnymi poruchami sietnice vrátane retinitis pigmentosa neboli zaradení do klinických štúdií a použitie u týchto pacientov sa neodporúča.

### Zhoršenie alebo náhla strata sluchu

Po použití tadalafilu boli hlásené prípady náhlej straty sluchu. Hoci v niektorých prípadoch boli prítomné iné rizikové faktory (ako je vek, cukrovka, hypertenzia, predchádzajúca anamnéza straty sluchu a súvisiace ochorenia spojivového tkaniva), pacienti majú byť upozornení, aby v prípade náhleho zhoršenia alebo straty sluchu okamžite vyhľadali lekársku pomoc.

### Priapizmus a anatomická deformácia penisu

U mužov liečených inhibítormi PDE5 bol hlásený priapizmus. Pacienti, u ktorých sa vyskytne erekcia trvajúca 4 hodiny alebo dlhšie, majú byť poučení, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc. Ak sa priapizmus okamžite nelieči, môže dôjsť k poškodeniu tkaniva penisu a trvalej strate potencie. Yuvanci sa má používať s opatnosťou u pacientov s anatomickou deformáciou penisu (ako je angulácia, kavernózna fibróza alebo Peyronieho choroba) alebo u pacientov, ktorí majú ochorenia, ktoré ich môžu predisponovať k priapizmu (ako je kosáčikovitá anémia, mnohopočetný myelóm alebo leukémia).

### Porucha funkcie obličiek

Nie sú žiadne skúsenosti s používaním Yuvanci u pacientov podstupujúcich dialýzu, preto sa Yuvanci v tejto populácii neodporúča. Použitie Yuvanci u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča (pozri časti 4.2 a 5.2). U pacientov s poruchou funkcie obličiek môže byť počas liečby macitentanom vyššie riziko výskytu hypotenzie a anémie. Preto sa má počas užívania Yuvanci zväziť monitorovanie krvného tlaku a hemoglobínu.

### Interakcie

Používaniu Yuvanci sa treba vyhnúť u pacientov chronicky užívajúcich silné induktory CYP3A4 a neodporúča sa u pacientov, ktorí súbežne užívajú silné inhibítory CYP3A4. Pri súbežnom podávaní Yuvanci so stredne silným inhibítormi CYP3A4 a CYP2C9 je potrebné postupovať opatrne (pozri časť 4.5).

### Kardiovaskulárne ochorenia

Použitie Yuvanci sa neodporúča u pacientov s niektorým z nasledujúcich kardiovaskulárnych ochorení, pretože nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje.

- klinicky významné ochorenie aortálnej a mitrálnej chlopne
- perikardiálna konstriktia
- reštriktívna alebo kongestívna kardiomyopatia
- významná dysfunkcia ľavej komory
- život ohrozujúce arytmie
- symptomatická ischemická choroba srdca
- nekontrolovaná hypertenzia

Tadalafil má systémové vazodilatačné vlastnosti, ktoré môžu viesť k prechodnému zníženiu krvného tlaku. Lekári majú starostlivo zväziť, či takéto vazodilatačné účinky nemôžu mať nepriaznivý vplyv na ich pacientov s určitými základnými ochoreniami, ako je závažná obštrukcia výtoky ľavej komory, deplécia tekutín, autonómna hypotenzia, alebo na pacientov s pokojovou hypotenziou.

U pacientov užívajúcich alfa<sub>1</sub>-blokátory môže súbežné podávanie tadalafilu u niektorých pacientov viesť k symptomatickej hypotenzii. Preto sa kombinácia Yuvanci a doxazosínu neodporúča.

V dvojito zaslepenej časti štúdie A DUE boli v priebehu jedného mesiaca od začatia podávania Yuvanci u pacientov starších ako 65 rokov, ktorí neboli predtým liečení liekmi špecifickými pre PAH, hlásené prípady zlyhávania srdca (n = 4). Dva prípady zo štyroch ustúpili počas liečby, zatiaľ čo vo zvyšných dvoch bola liečba ukončená z dôvodu iných nežiaducich udalostí [novozistená diagnóza pľúcnej venookluzívnej choroby (vylúčená na základe protokolu štúdie) a anémia].

#### Pomocné látky so známym účinkom

Yuvanci obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Farmakokinetické interakcie

##### *Účinky iných liekov na Yuvanci*

##### Silné induktory CYP3A4

Silné induktory CYP3A4 vrátane rifampicínu, ľubovníka bodkovaného, karbamazepínu a fenytoínu môžu znížiť účinnosť Yuvanci. Súbežnému užívaniu Yuvanci sa treba vyhnúť.

Rifampicín (600 mg denne) znížil expozíciu macitentanu v rovnovážnom stave o 79 %, ale neovplyvnil expozíciu aktívnemu metabolitu.

Rifampicín (600 mg denne) znížil AUC tadalafilu o 88 % a  $C_{max}$  o 46 % v porovnaní s hodnotami AUC a  $C_{max}$  pre samotný tadalafíl (10 mg).

##### Silné inhibítory CYP3A4

Kombinácia Yuvanci so silnými inhibítormi CYP3A4, ako je itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromycín, telitromycín, nefazodón, ritonavir a sachinavir, sa neodporúča.

Ketokonazol (400 mg jedenkrát denne) zvýšil expozíciu macitentanu približne 2-násobne. Expozícia aktívnemu metabolitu macitentanu sa znížila o 26 %.

Ketokonazol (200 mg denne) zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (10 mg) po jednorazovej dávke 2-násobne a hodnotu  $C_{max}$  o 15 % v porovnaní s hodnotami AUC a  $C_{max}$  pre samotný tadalafíl.

Ketokonazol (400 mg denne) zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (20 mg) po jednorazovej dávke 4-násobne a hodnotu  $C_{max}$  o 22 %.

Ritonavir (200 mg dvakrát denne), ktorý je inhibítorom CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, zvýšil expozíciu tadalafilu (20 mg) po jednorazovej dávke (AUC) 2-násobne bez zmeny  $C_{max}$ .

Ritonavir (500 mg alebo 600 mg dvakrát denne) zvýšil expozíciu tadalafilu (20 mg) po jednorazovej dávke (AUC) o 32 % a znížil hodnotu  $C_{max}$  o 30 %.

##### Duálne stredne silné inhibítory CYP3A4 a CYP2C9

Pri súbežnom podávaní Yuvanci so stredne silnými duálnymi inhibítormi CYP3A4 a CYP2C9 (napr. flukonazol a amiodarón) je potrebná opatrnosť.

Flukonazol 400 mg denne, ktorý je stredne silným duálnym inhibítorom CYP3A4 a CYP2C9, môže na základe fyziologického farmakokinetického modelovania (PBPK) zvýšiť expozíciu macitentanu

približne 3,8-násobne. V expozícii aktívnemu metabolitu macitentanu sa však nezaznamenala žiadna klinicky významná zmena. Je potrebné zväziť neistoty takéhoto modelovania.

#### Súbežné podávanie stredne silných inhibítorov CYP3A4 so stredne silnými inhibítormi CYP2C9

Stredne silný inhibítor CYP3A4 (napr. ciprofloxacín, cyklosporín, diltiazém, erytromycín, verapamíl) a stredne silný inhibítor CYP2C9 (napr. mikonazol a piperín) sa majú podávať opatrne, ak sa podávajú súbežne s Yuvanci.

#### Súbežné podávanie stredne silných inhibítorov CYP3A

Cyklosporín A (100 mg dvakrát denne), čo je kombinovaný inhibítor CYP3A4 a OATP, v štúdiách *in vivo* nezmenil expozíciu macitentanu a jeho aktívnemu metabolitu v rovnovážnom stave v klinicky relevantnom rozsahu.

#### Účinky Yuvanci na iné lieky

##### Perorálne antikoncepčné tablety

V štúdiách *in vivo* nemal macitentan 10 mg jedenkrát denne vplyv na farmakokinetiku perorálnej antikoncepcie (noretisterón 1 mg a etinylestradiol 35 µg). V rovnovážnom stave tadalafil (40 mg jedenkrát denne) zvýšil expozíciu etinylestradiolu (AUC) o 26 % a  $C_{max}$  o 70 % v porovnaní s perorálnou antikoncepciou podávanou s placebom. Tadalafil nemal štatisticky významný účinok na levonorgestrel, čo naznačuje, že účinok na etinylestradiol je spôsobený inhibíciou črevnej sulfatácie sprostredkovanou tadalafilom. Klinický význam tohto zistenia nie je jasný, avšak pre pacientov užívajúcich Yuvanci je spoľahlivá antikoncepcia povinná (pozri časť 4.6).

##### Terbutalín

Pri perorálnom podaní terbutalínu možno očakávať podobné zvýšenie AUC a  $C_{max}$ , aké bolo pozorované pri etinylestradiole, pravdepodobne z dôvodu inhibície črevnej sulfatácie spôsobenej tadalafilom. Klinický význam tohto zistenia je nejasný.

##### Substráty CYP1A2 (napr. teofylín)

Keď sa tadalafil 10 mg podával spolu s teofylínom (neselektívnym inhibítorom fosfodiesterázy), nezistila sa žiadna farmakokinetická interakcia. Jediným farmakodynamickým účinkom bolo malé (3,5 úderov/min) zvýšenie srdcovej frekvencie.

##### Substráty CYP2C9 (napr. R-warfarín)

Macitentan podávaný vo forme viacnásobných dávok 10 mg jedenkrát denne nemal žiadny vplyv na expozíciu S-warfarínu (substrát CYP2C9) alebo R-warfarínu (substrát CYP3A4) po jednorazovej dávke 25 mg warfarínu. Farmakodynamický účinok warfarínu na medzinárodný normalizovaný pomer (INR) nebol macitentanom ovplyvnený. Farmakokinetika macitentanu a jeho aktívneho metabolitu nebola ovplyvnená warfarínom. Tadalafil (10 a 20 mg) nemal klinicky významný vplyv na expozíciu (AUC) S-warfarínu alebo R-warfarínu ani neovplyvňoval zmeny protrombínového času vyvolané warfarínom a nezosilnil zvýšenie času krvácania spôsobeného kyselinou acetylsalicylovou.

##### Substráty P-glykoproteínu (napr. digoxín)

Tadalafil (40 mg jedenkrát denne) nemal klinicky významný vplyv na farmakokinetiku digoxínu (substrát P-gp).

##### Lieky na báze substrátu proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP):

V štúdiách *in vivo* nemal macitentan 10 mg jedenkrát denne vplyv na farmakokinetiku liekov na báze substrátu BCRP (riociguát 1 mg; rosuvastatín 10 mg).

#### Farmakodynamické interakcie

##### Nitráty

V klinických štúdiách sa preukázalo, že tadalafil (5, 10 a 20 mg) zosilňuje hypotenzívne účinky nitrátov. Táto interakcia trvala viac ako 24 hodín a po uplynutí 48 hodín od poslednej dávky tadalafilu

už nebola detegovateľná. Preto je podávanie Yuvanci pacientom, ktorí užívajú akúkoľvek formu organických nitrátov, ako je nitroglycerín, izosorbid a amylnitrát, kontraindikované (pozri časť 4.3).

### *Riociguát*

V klinických štúdiách sa preukázalo, že riociguát zvyšuje hypotenzívne účinky inhibítorov PDE5. V skúmanej populácii sa nepreukázal priaznivý klinický účinok kombinácie. Súbežné používanie riociguátu s inhibítormi PDE5 vrátane tadalafilu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

### *Antihypertenzíva (vrátane blokátorov kalciových kanálov)*

Súbežné podávanie doxazosínu (4 a 8 mg denne) a tadalafilu (5 mg denná dávka a 20 mg ako jednorazová dávka) významne zvyšuje účinok tohto alfa-blokátora na zníženie krvného tlaku. Tento účinok trvá najmenej dvanásť hodín a môže byť symptomatický, vrátane synkopy. Preto sa táto kombinácia neodporúča.

V interakčných štúdiách vykonaných na obmedzenom počte zdravých dobrovoľníkov neboli tieto účinky pri alfuzosíne alebo tamsulozíne zaznamenané.

U pacientov, ktorí súbežne užívajú antihypertenzíva, môže tadalafil 20 mg vyvolať zníženie krvného tlaku, ktoré (s výnimkou doxazosínu – pozri vyššie) je vo všeobecnosti malé a pravdepodobne nie je klinicky významné.

### *Alkohol*

Koncentrácia alkoholu nebola ovplyvnená súbežným podaním tadalafilu (10 mg alebo 20 mg). Okrem toho neboli pozorované žiadne zmeny v koncentráciách tadalafilu po súbežnom podaní s alkoholom. Tadalafil (20 mg) nezvýšil priemerný pokles krvného tlaku spôsobený alkoholom (0,7 g/kg alebo približne 180 ml 40 % alkoholu [vodky] u 80 kg muža), ale u niektorých osôb sa pozorovali posturálne závraty a ortostatická hypotenzia. Pacienti majú byť informovaní o týchto potenciálnych vedľajších účinkoch. Účinok alkoholu na kognitívne funkcie sa tadalafilom (10 mg) nezvýšil.

### *Prostacyklín a jeho analógy, ako je epoprostenol alebo iloprost*

Účinnosť a bezpečnosť Yuvanci podávaného súbežne s prostacyklínom alebo jeho analógmi sa v kontrolovaných klinických štúdiách neskúmala. Preto sa v prípade súbežného podávania odporúča opatrnosť.

### *Liečba erektilnej dysfunkcie*

Bezpečnosť a účinnosť kombinácií tadalafilu a iných inhibítorov PDE5 alebo iných liekov na erektilnú dysfunkciu sa neskúmala. Pacienti majú byť informovaní, aby neužívali Yuvanci s týmito liekmi.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Liečba liekom Yuvanci sa má začať u žien vo fertilnom veku len vtedy, ak sa overila neprítomnosť tehotenstva, poskytlo sa vhodné poradenstvo o antikoncepcii a používa sa spoľahlivá antikoncepcia (pozri časti 4.3 a 4.4). Ženy nemajú otehotnieť 1 mesiac po ukončení podávania Yuvanci. Počas liečby liekom Yuvanci sa odporúčajú každomesačné tehotenské testy, ktoré umožnia včasné zistenie tehotenstva.

Yuvanci je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu (pozri časť 4.3).

## Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití Yuvanci u gravidných žien.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití macitentanu u gravidných žien. Štúdie s macitentanom na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je zatiaľ známe.

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití tadalafilu u gravidných žien.

Yuvanci je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

## Dojčenie

Nie je známe, či sa účinné látky Yuvanci vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie macitentanu do mlieka. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené.

Yuvanci je kontraindikovaný počas laktácie (pozri časť 4.3).

## Mužská plodnosť

Po liečbe macitentanom sa u samcov zvierat pozoroval rozvoj testikulárnej tubulárnej atrofie (pozri časť 5.3). U pacientov užívajúcich ERA sa pozorovalo zníženie počtu spermií. Macitentan podobne ako iné ERA môže mať nepriaznivý vplyv na spermatogézu u mužov.

Dve klinické štúdie s tadalafilom nenaznačili žiadne zhoršenie plodnosti u ľudí, hoci u niektorých mužov sa pozorovalo zníženie koncentrácie spermií.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Yuvanci má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môžu sa však vyskytnúť nežiaduce účinky (napr. bolesť hlavy, hypotenzia), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8). Pacienti musia pred vedením vozidiel alebo obsluhou strojov vedieť, ako reagujú na Yuvanci.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie (vyskytujúce sa u pacientov liečených Yuvanci) z kombinovaných údajov dvojito zaslepanej/otvorenej štúdie A DUE boli anémia/zníženie hemoglobínu (22,2 %), edém/zadržiavanie tekutín (17,3 %) a bolesť hlavy (14,1 %). V tejto štúdii bola najčastejšou závažnou nežiaducou udalosťou anémia (1,1 % alebo 2 pacienti), potom nasledovalo búšenie srdca, hypotenzia, intermenštruačné krvácanie, edém/zadržiavanie tekutín a chrípka, z ktorých každá bola hlásená u 1 pacienta (0,5 %).

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnostný profil uvedený nižšie je založený na údajoch pre Yuvanci a na známom bezpečnostnom profile jednotlivých zložiek, čiže macitentanu a tadalafilu.



Údaje o bezpečnosti Yuvanci boli získané z dvojito zaslepanej aktívne kontrolovanej klinickej štúdie fázy 3 (A DUE) a otvoreného predĺženia u pacientov s PAH. Celkový počet pacientov, ktorí dostávali Yuvanci, bol 185 pacientov s mediánom expozície Yuvanci 59,9 týždňov.

Známe nežiaduce reakcie pre macitentan a tadalafil, ktoré neboli pozorované v štúdiu A DUE, sú zahrnuté v tabuľke 1 na základe informácií o predpisovaní pre jednotlivé zložky macitentan a tadalafil.

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov databázy MedDRA a frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) a neznáme (z dostupných údajov nie je možné odhadnúť frekvenciu). V rámci skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie u pacientov s PAH liečených Yuvanci, macitentanom a/alebo tadalafilom**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>	<b>Frekvencia<sup>a</sup></b>
<b>Infekcie a nákazy</b>	bronchitída <sup>b</sup>	veľmi časté
	chrípka	časté
	infekcia močových ciest	časté
	infekcia horných dýchacích ciest	časté
	faryngitída <sup>b</sup>	časté
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	anémia/zníženie hemoglobínu <sup>c</sup>	veľmi časté
	leukopénia	časté
	trombocytopénia <sup>a</sup>	časté
<b>Poruchy imunitného systému</b>	hypersenzitivita <sup>a</sup> (vrátane pruritu <sup>d</sup> )	časté
	angioedém <sup>a</sup>	časté
<b>Poruchy nervového systému</b>	bolesť hlavy	veľmi časté
	synkopa	veľmi časté
	migréna <sup>a</sup>	časté
	záchvat <sup>e</sup>	menej časté
	prechodná amnézia <sup>e</sup>	menej časté
	mozgová príhoda <sup>e</sup> (vrátane hemoragických príhod)	neznáme <sup>f</sup>
<b>Poruchy oka</b>	rozmazané videnie	časté
	neareritická predná ischemická neuropatia zrkovného nervu (NAION) <sup>e</sup>	neznáme <sup>f</sup>
	vaskulárna oklúzia sietnice <sup>e</sup>	neznáme <sup>f</sup>
	porucha zorného poľa <sup>e</sup>	neznáme <sup>f</sup>
	centrálna serózna chorioretinopatia <sup>e</sup>	neznáme <sup>f</sup>
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	tinitus <sup>e</sup>	menej časté
	náhla strata sluchu <sup>e</sup>	neznáme <sup>f</sup>
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	palpitácie	časté
	tachykardia <sup>a</sup>	časté
	náhla srdcová smrť <sup>e</sup>	menej časté
	infarkt myokardu <sup>e</sup>	neznáme <sup>f</sup>
	nestabilná angina pectoris <sup>e</sup>	neznáme <sup>f</sup>
	ventrikulárna arytmia <sup>e</sup>	neznáme <sup>f</sup>
<b>Poruchy ciev</b>	návaly tepla <sup>a,g</sup>	veľmi časté
	hypotenzia	časté
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	nazofaryngitída <sup>a</sup> (vrátane nazálnej kongescie, kongescie prínosových dutín a rinitídy)	veľmi časté
	epistaxa	časté
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	nauzea <sup>a</sup>	veľmi časté
	dyspepsia <sup>a</sup>	veľmi časté
	abdominálny diskomfort <sup>a</sup>	veľmi časté
	bolesť brucha <sup>a</sup>	veľmi časté
	vracanie	časté
	gastroezofágová refluxová choroba	časté
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	zvýšené hladiny transamináz	časté
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	vyrážka	časté
	urtikária <sup>e</sup>	menej časté

	hyperhidróza <sup>e</sup>	menej časté
	Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>e</sup>	neznáme <sup>f</sup>
	exfoliatívna dermatitída <sup>e</sup>	neznáme <sup>f</sup>
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	myalgia <sup>a</sup>	veľmi časté
	bolesť chrbta <sup>a</sup>	veľmi časté
	bolesť v končatine <sup>a</sup>	veľmi časté
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	hematúria <sup>e</sup>	menej časté
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	zvýšené krvácanie z maternice <sup>h</sup>	časté
	priapizmus <sup>e</sup>	menej časté
	krvácanie z penisu <sup>e</sup>	menej časté
	hematospermia <sup>e</sup>	menej časté
	dlhotrvajúce erekcie <sup>e</sup>	neznáme <sup>f</sup>
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	edém <sup>i</sup>	veľmi časté
	retencia tekutín <sup>i</sup>	veľmi časté
	opuch tváre	časté
	bolesť na hrudníku	časté

<sup>a</sup> Keď sa rovnaká nežiaduca reakcia pozorovala pri viac ako jednom lieku (t. j. pri macitentan, tadalafilu a Yuvanci), je uvedená kategória, ktorá predstavuje najvyššiu frekvenciu.

<sup>b</sup> Nepozorované pri Yuvanci v údajoch z dvojito zaslepeného štúdie, ale hlásené pri monoterapii macitentanom.

<sup>c</sup> Zahŕňa anémiu, anémiu z nedostatku železa, anémiu pri chronickom ochorení, zníženú hladinu hemoglobínu, normochrómnu anémiu, pancytopéniu, anémiu pri strate krvi a myelofibrózu.

<sup>d</sup> Pri macitentan sa pozoroval pruritus s frekvenciou výskytu menej časté.

<sup>e</sup> Nepozorované pri Yuvanci v údajoch z dvojito zaslepeného štúdie, ale hlásené pri monoterapii tadalafilom.

<sup>f</sup> Udalosti, ktoré neboli hlásené v registračných štúdiách a nie je možné ich odhadnúť z dostupných údajov.

Nežiaduce reakcie boli do tabuľky zaradené v dôsledku údajov z postmarketingových alebo klinických štúdií zameraných na používanie tadalafilu pri liečbe erektilnej dysfunkcie

<sup>g</sup> Zahŕňa začervenanie a návaly tepla.

<sup>h</sup> Zahŕňa silné menštruačné krvácanie, intermenštruačné krvácanie, polymenoragiu a vaginálne krvácanie. Frekvencia na základe expozície u žien.

<sup>i</sup> Zahŕňa periférny edém, periférny opuch, generalizovaný edém, opuch, edém kostnej drene, retenciu tekutín, opuch kĺbov, edém, hypervolemia a perikardiálny výpotok.

## Opis vybraných nežiaducich reakcií

### *Hypotenzia*

Hypotenzia bola spojená s používaním ERA vrátane macitentanu. V dvojito zaslepenom období štúdie A DUE s Yuvanci u pacientov s PAH bola incidencia hypotenzie 7,5 % v skupine s Yuvanci; v skupinách s macitentanom a tadalafilom v monoterapii neboli hlásené žiadne príhody hypotenzie. Výskyt hypotenzie pri Yuvanci v kombinovanej dvojito zaslepenej/otvorenej štúdií bol 6,5 %.

V dlhodobej dvojito zaslepenej štúdií SERAPHIN s macitentanom u pacientov s PAH bola hypotenzia hlásená u 7,0 % pacientov v skupine na monoterapii macitentanom 10 mg a u 4,4 % pacientov v skupine s placebom.

### *Edém/retencia tekutín*

S používaním ERA vrátane macitentanu sa spája edém/retencia tekutín. V dvojito zaslepenom období štúdie A DUE s Yuvanci u pacientov s PAH bol výskyt edému/retencie tekutín 20,6 % v skupine s Yuvanci, 14,3 % v skupine s macitentanom v monoterapii a 15,9 % v skupine s tadalafilom v monoterapii. Výskyt edému/retencie tekutín pre Yuvanci v kombinovanej dvojito zaslepenej/otvorenej fáze bol 17,3 %.

V štúdií SERAPHIN bol výskyt nežiaducich udalostí vo forme edému v skupine liečenej macitentanom 10 mg v monoterapii 21,9 % a v skupine s placebom 20,5 %.

## *Abnormálne hodnoty výsledkov laboratórnych vyšetrení*

### Pečeňové aminotransferázy

V dvojito zaslepenom období štúdie A DUE s Yuvanci u pacientov s PAH bol výskyt zvýšených hladín aminotransferáz  $\geq 3 \times \text{HHN}$  1,0 % v skupine s Yuvanci a 4,5 % v skupine s tadalafíлом. V skupine s macitentanom nebol hlásený výskyt zvýšených hladín aminotransferáz  $\geq 3 \times \text{HHN}$ . Výskyt zvýšených hladín aminotransferáz  $\geq 3 \times \text{HHN}$  bol 3,4 % a výskyt zvýšených hladín aminotransferáz  $\geq 8 \times \text{HHN}$  bol 1,1 % v skupine s Yuvanci v kombinovanej dvojito zaslepenej/otvorenej fáze.

V štúdií SERAPHIN bol výskyt zvýšených hladín aminotransferáz (ALT/AST)  $> 3 \times \text{HHN}$  3,4 % pri monoterapii macitentanom 10 mg a 4,5 % pri placebe. Zvýšené hladiny  $> 5 \times \text{HHN}$  sa vyskytli u 2,5 % pacientov liečených macitentanom 10 mg v monoterapii v porovnaní s 2 % pacientov užívajúcich placebo.

### Pokles hemoglobínu a anémia

V dvojito zaslepenom období štúdie A DUE s Yuvanci u pacientov s PAH bol výskyt anémie 18,7 % v skupine s Yuvanci, 2,9 % v skupine s macitentanom a 2,3 % v skupine s tadalafíлом. Priemerný pokles koncentrácie hemoglobínu z východiskovej hodnoty do 16. týždňa bol väčší s Yuvanci v porovnaní s macitentanom a tadalafíлом: 1,39 g/dl (0,87 mmol/l), 0,68 g/dl (0,42 mmol/l) a 0,08 g/dl (0,05 mmol/l) v skupinách s Yuvanci, macitentanom a tadalafíлом v uvedenom poradí. V kombinovanej dvojito zaslepenej/otvorenej fáze štúdie sa liečba s Yuvanci spájala s poklesom priemernej koncentrácie hemoglobínu z východiskovej hodnoty do 47. týždňa o 0,95 g/dl (0,59 mmol/l) (106 pacientov).

V štúdií SERAPHIN bola monoterapia macitentanom 10 mg spojená s priemerným poklesom hemoglobínu o 1 g/dl (0,69 mmol/l) oproti placebu.

### Biele krvinky

V dvojito zaslepenom období štúdie A DUE s Yuvanci u pacientov s PAH bol priemerný pokles leukocytov z východiskovej hodnoty do 16. týždňa väčší s Yuvanci v porovnaní s macitentanom a tadalafíлом:  $1,4 \times 10^9/l$  v skupine s Yuvanci a  $0,5 \times 10^9/l$  v skupine s macitentanom a tadalafíлом. V kombinovanej dvojito zaslepenej/otvorenej fáze štúdie bola liečba s Yuvanci spojená so znížením priemerného počtu leukocytov z východiskovej hodnoty do 47. týždňa o  $1,2 \times 10^9/l$  (106 pacientov).

V štúdií SERAPHIN bola monoterapia macitentanom 10 mg spojená s poklesom priemerného počtu leukocytov oproti východiskovej hodnote o  $0,7 \times 10^9/l$  v porovnaní so žiadnou zmenou u pacientov, ktorí dostávali placebo.

### Trombocyty

V dvojito zaslepenom období štúdie A DUE s Yuvanci u pacientov s PAH bol priemerný pokles trombocytov z východiskovej hodnoty do 16. týždňa v skupine s Yuvanci  $16,2 \times 10^9/l$  v porovnaní s  $19,3 \times 10^9/l$  v skupine s macitentanom a  $5,6 \times 10^9/l$  v skupine s tadalafíлом. V kombinovanej dvojito zaslepenej/otvorenej fáze liečby v štúdií sa liečba s Yuvanci spájala s poklesom priemerného počtu trombocytov o  $16,6 \times 10^9/l$  z východiskovej hodnoty do 47. týždňa (104 pacientov).

V štúdií SERAPHIN bol macitentan 10 mg v monoterapii spojený s poklesom priemerného počtu trombocytov z východiskovej hodnoty o  $17 \times 10^9/l$  oproti priemernému zníženiu o  $11 \times 10^9/l$  u pacientov, ktorí dostávali placebo.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206,

e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

## 4.9 Predávkovanie

Macitentan sa podával zdravým osobám v jednorazovej dávke až do 600 mg. Pozorovali sa nežiaduce reakcie ako bolesť hlavy, nevoľnosť a vracanie. Tadalafil sa podával zdravým osobám v jednorazovej dávke až do 500 mg. Nežiaduce reakcie boli podobné tým, ktoré sa pozorovali pri nižších dávkach. Na základe údajov o jednotlivých zložkách je nepravdepodobné, že by dialýza bola účinná. V prípade predávkovania sa musia podľa potreby prijať štandardné podporné opatrenia.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenzíva, antihypertenzíva na pľúcnu artériálnu hypertenziu, ATC kód: C02KX54.

#### Mechanizmus účinku

Yuvanci je kombinovaná liečba jednou tabletou, ktorá obsahuje dve perorálne zložky s rôznymi mechanizmami účinku na zlepšenie pľúcnej artériovej hypertenzie: macitentan, ktorý je antagonistom endotelínových receptorov (ERA), a tadalafil, ktorý je inhibítorom fosfodiesterázy typu 5 (PDE5i).

Macitentan je perorálne účinný silný antagonist endotelínových (ET) receptorov aktívny na receptoroch ET<sub>A</sub> a ET<sub>B</sub> a približne 100-násobne selektívnejší pre ET<sub>A</sub> v porovnaní s ET<sub>B</sub> *in vitro*. Macitentan vykazuje vysokú afinitu a pretrvávajúce obsadenie receptorov ET v ľudských bunkách hladkého svalstva pľúcnych tepien. ET-1 a jeho receptory (ET<sub>A</sub> a ET<sub>B</sub>) sprostredkujú rôzne účinky, ako je vazokonstrikcia, fibróza, proliferácia, hypertrofia a zápal. Pri ochoreniach, ako je PAH, je lokálny ET systém regulovaný a podieľa sa na hypertrofii ciev a poškodení orgánov.

Tadalafil je silný a selektívny inhibítor PDE5, enzýmu zodpovedného za degradáciu cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP). Pľúcna artériová hypertenzia je spojená s poruchou uvoľňovania oxidu dusnatého cievnym endotelom a následným znížením koncentrácie cGMP v hladkom svalstve pľúcnych ciev. PDE5 je prevládajúca fosfodiesteráza v pľúcnej vaskulatúre. Inhibícia PDE5 tadalafilom zvyšuje koncentrácie cGMP, čo vedie k relaxácii buniek hladkého svalstva pľúcnych ciev a k vazodilatácii pľúcneho cievneho riečiska.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť Yuvanci sa preukázala v medzinárodnej multicentrickej dvojito zaslepenej adaptívnej randomizovanej aktívne kontrolovanej štúdii s paralelnými skupinami (A DUE) u 187 pacientov s PAH (WHO FC II-III). Cieľom štúdie bolo porovnať účinnosť a bezpečnosť Yuvanci s macitentanom v monoterapii alebo s tadalafilom v monoterapii. Pacienti s pľúcnou vaskulárnou rezistenciou (PVR) najmenej 240 dyn × s/cm<sup>5</sup> boli randomizovaní na užívanie Yuvanci (macitentan 10 mg a tadalafil 40 mg) (n = 108), 10 mg macitentanu v monoterapii (n = 35) alebo 40 mg tadalafilu v monoterapii (n = 44) jedenkrát denne.

Pacienti, ktorí na začiatku liečby neužívali terapeutickú dávku PDE-5i, dostávali počas 1-týždňového titračného obdobia macitentan 10 mg a tadalafil 20 mg.

Pacienti, ktorí dostávali liečbu počas obdobia dvojito zaslepenej liečby (n = 186), boli buď bez akejkoľvek predchádzajúcej monoterapie špecificky zameranej na PAH (52,7 %), alebo užívali ERA (17,2 %), alebo PDE5i (30,1 %). Zaradení pacienti mali idiopatickú PAH (50,5 %), dedičnú PAH (4,8 %), PAH spojenú s ochorením spojivového tkaniva (34,9 %) alebo PAH spojenú s vrodenou

srdcovou chorobou (3,2 %). Priemerný vek pacientov bol 50,2 roka (rozpätie 18 – 80 rokov), Z nich 20,4 % malo  $\geq 65$  rokov, 22 % tvorili muži a 61,8 % belosi. V čase zaradenia do štúdie bolo 51,1 % pacientov zaradených do funkčnej triedy II podľa WHO a 48,9 % do funkčnej triedy III podľa WHO.

Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bola zmena PVR vyjadrená ako pomer stavu v 16. týždni k východiskovému stavu u pacientov s PAH na porovnanie Yuvanci s jednotlivými monoterapiami.

Kľúčovým sekundárnym cieľovým ukazovateľom bola zmena priemernej vzdialenosti prejdenej za 6 minút (6MWD, z angl. 6-minute walk distance) od východiskového stavu do 16. týždňa liečby u pacientov s PAH na porovnanie Yuvanci s jednotlivými monoterapiami.

### Hemodynamika

Liečba s Yuvanci viedla k štatisticky významnému účinku 0,71 (95 % IS 0,61; 0,82,  $p < 0,0001$ ), čo predstavuje 29 % zníženie PVR v porovnaní s macitentanom, a 0,72 (95 % IS 0,64; 0,80,  $p < 0,0001$ ), čo predstavuje 28 % zníženie PVR v porovnaní s tadalafilom (tabuľka 2). Konzistentná účinnosť Yuvanci na primárny cieľový ukazovateľ sa pozorovala v podskupinách podľa veku, pohlavia, rasy a východiskovej funkčnej triedy podľa WHO. Okrem toho sa konzistentná účinnosť pozorovala u pacientov, ktorí boli buď bez akejkoľvek predchádzajúcej liečby, alebo boli predtým liečení ERA alebo PDE5i.

**Tabuľka 2: Zmena PVR od východiskového stavu do 16. týždňa liečby**

	Bez predchádzajúcej liečby a predchádzajúca liečba ERA		Bez predchádzajúcej liečby a predchádzajúca liečba PDE-5i	
	Macitentan (n = 35)	Yuvanci (n = 70)	Tadalafil (n = 44)	Yuvanci (n = 86)
Východisková priemerná PVR (95 % IS)	816 (683; 949)	834 (687; 982)	802 (639; 965)	885 (749; 1020)
Zníženie priemernej PVR v 16. týždni ( $\text{dyn} \times \text{s/cm}^5$ ) (95 % IS)	-162 (-242; -82)	-371 (-471; -270)	-181 (-251; -111)	-385 (-468; -301)
Geometrický priemer PVR (16. týždeň/východiskový stav) (95 % IS)	0,77 (0,69; 0,87)	0,55 (0,50; 0,60)	0,78 (0,72; 0,84)	0,56 (0,52; 0,60)
Pomery geometrických priemerov (95 % IS)		0,71 (0,61; 0,82)		0,72 (0,64; 0,80)
2-stranná hodnota p		< 0,0001		< 0,0001

PVR = pľúcna vaskulárna rezistencia; IS = interval spoľahlivosti; n = počet pacientov.

### Kapacita cvičenia

V porovnaní s macitentanom alebo tadalafilom bol pozorovaný numerický nárast 6MWD s Yuvanci (tabuľka 3).

**Tabuľka 3: Zmena priemernej hodnoty 6MWD od východiskového stavu do 16. týždňa liečby**

	Bez predchádzajúcej liečby a predchádzajúca liečba ERA		Bez predchádzajúcej liečby a predchádzajúca liečba PDE-5i	
	Macitentan (n = 35)	Yuvanci (n = 70)	Tadalafil (n = 44)	Yuvanci (n = 86)
Východisková priemerná hodnota (95 % IS)	347 (318; 377)	354 (330; 379)	362 (341; 383)	351 (330; 372)

Zmena od východiskovej hodnoty v 16. týždni (m) priemer (95 % IS)	39 (15; 62)	53 (32; 74)	16 (3; 29)	43 (27; 60)
Priemerné rozdiely (95 % IS)		16 (-17; 49)		25 (-0,9; 52)
2-stranná hodnota p		0,38		0,06

IS = intervaly spoľahlivosti; 6MWD = vzdialenosť prejdená za 6 minút; n = počet pacientov

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Yuvanci vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre PAH (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Biologická dostupnosť macitentanu a tadalafilu podávaných vo forme Yuvanci bola porovnateľná s podávaním macitentanu 10 mg a tadalafilu 40 mg samostatne; bioekvivalencia bola stanovená po podaní jednorazovej dávky u zdravých osôb. Bioekvivalencia Yuvanci (10 mg macitentanu/20 mg tadalafilu) bola stanovená aj pre jednotlivé zložky 10 mg macitentanu a 20 mg tadalafilu.

### Absorpcia

Pri podaní tablety Yuvanci (10 mg macitentanu/40 mg tadalafilu) zdravým osobám s jedlom s vysokým obsahom tuku sa nepozoroval žiadny vplyv jedla na farmakokinetiku macitentanu a AUC tadalafilu zostala nezmenená, zatiaľ čo hodnota  $C_{max}$  sa zvýšila o 45 %. Toto zvýšenie  $C_{max}$  tadalafilu sa nepovažuje za klinicky významné.

Po podaní tablety Yuvanci (macitentan 10 mg a tadalafil 20 mg) zdravým osobám po jedle s vysokým obsahom tuku a vysokým obsahom kalórií sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike macitentanu 10 mg a tadalafilu 20 mg.

### *Macitentan*

Maximálne plazmatické koncentrácie macitentanu sa dosahujú približne 9 hodín po podaní.

### *Tadalafil*

Tadalafil sa ľahko absorbuje po perorálnom podaní a priemerná maximálna pozorovaná plazmatická koncentrácia ( $C_{max}$ ) sa dosiahne v mediáne času približne 2 hodiny po podaní. Absolútna biologická dostupnosť tadalafilu po perorálnom podaní nebola stanovená.

### Distribúcia

#### *Macitentan*

Macitentan a jeho aktívny metabolit sa vo veľkej miere viažu na plazmatické bielkoviny (> 99 %) predovšetkým na albumín a v menšej miere na alfa1-kyslý glykoproteín. Macitentan a jeho aktívny metabolit ACT-132577 sú dobre distribuované do tkanív, čo je indikované zdanlivým distribučným objemom ( $V_{ss}/F$ ) približne 50 l macitentanu a 40 l ACT-132577.

#### *Tadalafil*

Priemerný distribučný objem je približne 77 l, čo svedčí o tom, že tadalafil je distribuovaný do tkanív. Pri terapeutických koncentráciách sa 94 % tadalafilu v plazme viaže na bielkoviny. Väzba na bielkoviny nie je ovplyvnená poruchou funkcie obličiek.

Menej ako 0,0005 % podanej dávky sa objavilo v semene zdravých osôb.

### Biotransformácia

#### *Macitentan*

Macitentan má štyri primárne metabolické dráhy. Oxidačnou depropyláciou sulfamidu vzniká farmakologicky aktívny metabolit. Táto reakcia je závislá od systému cytochrómu P450 (CYP), hlavne CYP3A4 (približne 99 %) s menším príspevom CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19. Aktívny metabolit cirkuluje v ľudskej plazme a môže prispievať k farmakologickému účinku. Z iných metabolických dráh vznikajú produkty bez farmakologickej aktivity. V týchto dráhach zohráva dominantnú úlohu CYP2C9 s menším príspevom CYP2C8, CYP2C19 a CYP3A4.

#### *Tadalafil*

Tadalafil sa metabolizuje predovšetkým izoformou CYP3A4. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je metylkatechol glukuronid. Tento metabolit je pre PDE5 najmenej 13 000-krát menej účinný ako tadalafil. Preto sa neočakáva, že bude klinicky aktívny pri pozorovaných koncentráciách metabolitu.

### Eliminácia

#### *Macitentan*

Plazmatické koncentrácie macitentanu a jeho aktívneho metabolitu klesajú pomaly so zdanlivým polčasom eliminácie približne 16 hodín a 48 hodín v uvedenom poradí. Macitentan sa vylučuje až po rozsiahlom metabolizme. Hlavná cesta vylučovania je močom, čo predstavuje asi 50 % dávky.

#### *Tadalafil*

Priemerný perorálny klírens tadalafilu je 3,4 l/h a priemerný polčas eliminácie je 24 hodín u zdravých osôb.

Tadalafil sa vylučuje prevažne vo forme neaktívnych metabolitov, hlavne stolicou (približne 61 % dávky) a v menšej miere močom (približne 36 % dávky).

### Linearita/nelinearita

#### *Macitentan*

Po opakovanom podaní je farmakokinetika macitentanu úmerná dávke až do 30 mg vrátane.

#### *Tadalafil*

V rozmedzí dávok 2,5 až 20 mg sa expozícia tadalafilu (AUC) u zdravých osôb zvyšuje úmerne s dávkou. V rozmedzí od 20 mg do 40 mg sa pozoruje menej ako proporcionálne zvýšenie expozície. Počas dávkovania tadalafilu 20 mg a 40 mg jedenkrát denne sa ustálené plazmatické koncentrácie dosiahnu do 5 dní a expozícia je približne 1,5-násobne vyššia ako po jednorazovej dávke.

### Farmakokinetické interakčné štúdie

Macitentan a tadalafil nemajú pri svojich klinických dávkach žiadny známy účinok na izoformy ani transportéry CYP450.



### *Macitentan alebo tadalafil ako substrát transportérov liekov*

Macitentan nie je substrátom pre P-gp/MDR-1. Macitentan a jeho aktívny metabolit nie sú relevantnými substrátmi OATP1B1 a OATP1B3, ale vstupujú do pečene pasívnou difúziou. Tadalafil je substrátom P-gp.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

Farmakokinetika Yuvanci sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek neskúmala.

Expozícia macitentanu a jeho aktívneho metabolitu bola u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek zvýšená 1,3- a 1,6-násobne v uvedenom poradí. Toto zvýšenie sa nepovažuje za klinicky významné pre monoterapiu macitentanom.

V klinických farmakologických štúdiách s použitím jednorazovej dávky tadalafilu (5 až 20 mg) sa expozícia tadalafilu (AUC) približne zdvojnásobila u osôb s miernou (klírens kreatinínu 51 až 80 ml/min) alebo stredne ťažkou (klírens kreatinínu 31 až 50 ml/min) poruchou funkcie obličiek a u osôb s terminálnym štádiom ochorenia obličiek na dialýze. U hemodialyzovaných pacientov bola hodnota  $C_{max}$  o 41 % vyššia ako hodnota pozorovaná u zdravých osôb. Hemodialýza prispieva k eliminácii tadalafilu zanedbateľne.

Yuvanci sa neodporúča u pacientov podstupujúcich dialýzu alebo u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) z dôvodu zvýšenej expozície tadalafilu (AUC), nedostatku klinických skúseností a nedostatočnej schopnosti ovplyvniť klírens dialýzou (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### *Porucha funkcie pečene*

Farmakokinetika Yuvanci sa u pacientov s poruchou funkcie pečene neskúmala.

Expozícia macitentanu bola znížená o 21 %, 34 % a 6 % a v prípade aktívneho metabolitu o 20 %, 25 % a 25 % u osôb s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene v uvedenom poradí. Toto zníženie sa nepovažuje za klinicky relevantné pre monoterapiu macitentanom.

Expozícia tadalafilu (AUC) u osôb s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A a B) je porovnateľná s expozíciou u zdravých osôb, keď sa podáva dávka 10 mg. K dispozícii sú obmedzené klinické údaje o bezpečnosti tadalafilu u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (Childova-Pughova trieda C). Nie sú k dispozícii žiadne údaje o podávaní tadalafilu v dávke jedenkrát denne pacientom s poruchou funkcie pečene.

#### *Pacienti s PAH*

Expozícia macitentanu a jeho aktívnemu metabolitu u pacientov s PAH bola približne 1,2-násobne a 1,3-násobne vyššia ako u zdravých osôb v uvedenom poradí.

Expozícia tadalafilu u pacientov s PAH bola 1,3-násobne vyššia ako u zdravých osôb. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky relevantné.

U starších osôb alebo z dôvodu rasy alebo pohlavia sa nepozorovali žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku macitentanu a tadalafilu.

U pacientov s diabetom sa nepozorujú žiadne klinicky relevantné účinky na farmakokinetiku tadalafilu.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické štúdie s Yuvanci sa neuskutočnili. Predklinické toxikologické údaje sú založené na zisteniach v štúdiách s macitentanom a tadalafilom jednotlivo.

#### Macitentan

U psov bolo pozorované intimálne zhrubnutie koronárnych artérií pri expozícii 17-násobne vyššej oproti expozícii u ľudí po 4 až 39 týždňoch liečby. Vzhľadom na citlivosť špecifickú pre jednotlivé druhy a bezpečnostnú rezervu sa toto zistenie považuje za nerelevantné pre ľudí.

Macitentan nebol genotoxický v štandardnej batérii testov *in vitro* a *in vivo*. Macitentan nebol fototoxický *in vivo* po jednorazovej dávke pri expozícii až 24-násobne vyššej oproti expozícii u ľudí. Dvojročné štúdie karcinogenity u potkanov a myší neodhalili karcinogénny potenciál pri expozícii 18- a 116-násobne vyššej oproti expozícii u ľudí v uvedenom poradí.

V štúdiách dlhodobej toxicity bola u samcov potkanov a psov pozorovaná testikulárna tubulárna dilatácia s bezpečnostnou rezervou 11,6 respektíve 5,8. Tubulárna dilatácia bola úplne reverzibilná. Po dvoch rokoch liečby bola u potkanov pri expozícii 4-násobne vyššej oproti expozícii u ľudí pozorovaná testikulárna tubulárna atfia. Hypospermatogenéza bola pozorovaná v celožitovnej štúdií karcinogenity u potkanov a v štúdiách toxicity pri opakovanom podaní psom pri expozícii s bezpečnostnou rezervou 9,7 u potkanov a 23 u psov. Bezpečnostná rezerva pre fertilitu bola 18 u samcov a 44 u samíc potkanov.

Macitentan bol teratogénny u králikov a potkanov pri všetkých testovaných dávkach. U oboch druhov boli zaznamenané kardiovaskulárne abnormality a abnormality fúzie mandibulárneho oblúka.

Podávanie macitentanu samiciam potkanov v období od neskorkej gravidity až do obdobia laktácie pri expozícii matky 5-násobne vyššej oproti expozícii u ľudí spôsobilo znížené prežívanie mláďat a poškodenie reprodukčnej schopnosti potomkov, ktorí boli vystavení macitentanu počas neskorého vnútro maternicového obdobia a prostredníctvom mlieka počas dojčenia.

Liečba juvenilných potkanov od postnatálneho 4. dňa do 114. dňa spôsobila zníženie prírastku celkovej hmotnosti vedúce k sekundárnym účinkom na vývoj (oneskorenie zostupu semenníkov, reverzibilné skrátenie dĺžky dlhých kostí, predĺženie estrálneho cyklu). Pri expozícii 7-násobne vyššej oproti expozícii u ľudí sa pozoroval nárast pre- a postimplantačných strát, pokles priemerného počtu mláďat, zníženie hmotnosti semenníkov a nadsemenníkov. Pri expozícii 3,8-násobne vyššej oproti expozícii u ľudí bola pozorovaná testikulárna tubulárna atfia a účinky na reprodukčné premenné a morfológiu spermíí.

#### Tadalafil

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadro tablety

Hydroxypropylcelulóza  
Čiastočne substituovaná hydroxypropylcelulóza (E463a)  
Laktóza, monohydrát  
Stearan horečnatý (E470b)

Celulóza, mikrokryštalická (E460i)  
Polysorbát 80 (E433)  
Povidón (E1201)  
Karboxymetylškrob, sodná soľ/Laurylsíran sodný

#### Yuvanci 10 mg/20 mg filmový obal

Hypromelóza  
Červený oxid železitý (E172)  
Žltý oxid železitý (E172)  
Laktóza, monohydrát/Mastenec (E553b)  
Oxid titaničitý (E171)  
Triacetín (E1518)

#### Yuvanci 10 mg/40 mg filmový obal

Hypromelóza  
Laktóza, monohydrát/Mastenec (E553b)  
Oxid titaničitý (E171)  
Triacetín (E1518)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.  
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

#### Yuvanci 10 mg/20 mg filmom obalené tablety

30 × 1 filmom obalená tableta v hliníkových perforovaných jednodávkových blistroch s integrovaným vysušadlom. Kontaktná vrstva produktu je polyetylénová vrstva bez vysušadla.

#### Yuvanci 10 mg/40 mg filmom obalené tablety

30 × 1 filmom obalená tableta v hliníkových perforovaných jednodávkových blistroch s integrovaným vysušadlom. Kontaktná vrstva produktu je polyetylénová vrstva bez vysušadla.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgicko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: XXXX

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<https://www.ema.europa.eu>.