

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Yuvanci 10 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película

Yuvanci 10 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Yuvanci 10 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de macitentan y 20 mg de tadalafilo.

Yuvanci 10 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de macitentan y 40 mg de tadalafilo.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película de 10 mg/20 mg contiene aproximadamente 147 mg de lactosa (como monohidrato).

Cada comprimido recubierto con película de 10 mg/40 mg contiene aproximadamente 253 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película

Yuvanci 10 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color rosa, oblongos, de 13 mm × 6 mm, con la inscripción «1020» en una cara y «MT» en la otra.

Yuvanci 10 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película de color blanco a casi blanco, oblongos, de 15 mm × 7 mm, con la inscripción «1040» en una cara y «MT» en la otra.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Yuvanci está indicado como tratamiento sustitutivo para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos clasificados como Clase Funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que ya reciben tratamiento con la combinación de macitentan y tadalafilo administrados simultáneamente en comprimidos separados.

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado únicamente por un médico con experiencia en el tratamiento de la HAP.

## Posología

La dosis recomendada de Yuvanci es de un comprimido de 10 mg/40 mg administrado por vía oral una vez al día.

- Para los pacientes que estén siendo tratados con 10 mg de macitentan y 40 mg de tadalafilo en comprimidos separados, utilizar Yuvanci 10 mg/40 mg en comprimidos
- Para los pacientes que estén siendo tratados con 10 mg de macitentan y 20 mg de tadalafilo en comprimidos separados, utilizar Yuvanci 10 mg/20 mg en comprimidos. La dosis puede aumentarse a 10/40 mg una vez al día dependiendo de la tolerabilidad.

Yuvanci se debe tomar cada día sobre la misma hora.

## Dosis olvidadas

Si el paciente olvida una dosis de Yuvanci, debe tomársela lo antes posible y tomar la siguiente dosis a la hora habitual. El paciente no debe tomar una dosis doble si se ha olvidado de tomar una dosis.

## Poblaciones especiales

### *Pacientes de edad avanzada*

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.2).

### *Insuficiencia renal*

No se recomienda el uso de Yuvanci en pacientes sometidos a diálisis o en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (ver secciones 4.4 y 5.2).

### *Insuficiencia hepática*

Yuvanci está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, con o sin cirrosis (Clase C de Child-Pugh), o elevación clínicamente significativa de las aminotransferasas hepáticas de más de 3 veces el límite superior de la normalidad ( $> 3 \times \text{LSN}$ ) (ver sección 4.3). No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Clase A o B de Child-Pugh) (ver secciones 4.4 y 5.2).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Yuvanci en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

## Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos recubiertos con película no se deben romper y se deben tragar enteros con agua, con o sin alimentos. El impacto de romper o triturar no ha sido investigado.

## **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Infarto agudo de miocardio en los últimos 90 días.
- Embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables (ver secciones 4.4 y 4.6).

- Lactancia (ver sección 4.6).
- Pacientes con insuficiencia hepática grave, con o sin cirrosis (Clase C de Child-Pugh) (ver secciones 4.2 y 4.4).
- Valores basales de aminotransferasas hepáticas (aspartato aminotransferasa [AST] y/o alanina aminotransferasa [ALT]  $> 3 \times$  LSN) (ver secciones 4.2 y 4.4).
- Hipotensión grave ( $< 90/50$  mm Hg).
- Administración concomitante con nitratos o estimuladores de la guanilato-ciclasa (como riociguat, ver sección 4.5).
- Pacientes con antecedentes de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA).

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Función hepática

Las elevaciones en las aminotransferasas hepáticas (AST y ALT) se han asociado a HAP y a los antagonistas de los receptores de la endotelina (AREs) (ver sección 4.8). Yuvanci está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, con o sin cirrosis (Clase C de Child-Pugh), o elevación de las aminotransferasas hepáticas de más de 3 veces el límite superior de la normalidad ( $> 3 \times$  LSN). Se debe realizar una determinación de los niveles de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con Yuvanci (ver secciones 4.2 y 4.3).

Se deben monitorizar los signos de lesión hepática de los pacientes y se recomienda controlar mensualmente la ALT y la AST. En caso de que se produzcan elevaciones clínicamente relevantes, inexplicables y prolongadas de aminotransferasas, o si las elevaciones se acompañan de un aumento en la bilirrubina  $> 2 \times$  LSN, o de síntomas clínicos de daño hepático (p. ej., ictericia), se debe suspender el tratamiento con Yuvanci.

Podrá considerarse la reanudación del tratamiento con Yuvanci una vez que los niveles de enzimas hepáticas hayan retornado al intervalo normal en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de daño hepático. Se recomienda el asesoramiento de un hepatólogo.

##### Uso en mujeres en edad fértil

El tratamiento con Yuvanci sólo se debe iniciar en mujeres en edad fértil cuando se ha descartado el embarazo, se les ha aconsejado adecuadamente sobre métodos anticonceptivos y se utilice un método anticonceptivo fiable (ver secciones 4.3 y 4.6). Las mujeres no se deben quedar embarazadas durante el mes posterior a la suspensión de Yuvanci. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con Yuvanci para facilitar la detección temprana del embarazo.

##### Concentración de hemoglobina

La reducción de la concentración de hemoglobina se ha asociado con los antagonistas de los receptores de la endotelina (AREs), incluido macitentan (ver sección 4.8). En estudios controlados con placebo, las reducciones de la concentración de hemoglobina relacionadas con macitentan no fueron progresivas, se estabilizaron después de las primeras 4-12 semanas de tratamiento y permanecieron estables durante el tratamiento crónico. Se han notificado casos de anemia que precisaron transfusiones de sangre con macitentan y otros AREs. No se recomienda el inicio de Yuvanci en pacientes con anemia grave. Se recomienda medir las concentraciones de hemoglobina antes del inicio del tratamiento con Yuvanci y repetir las determinaciones durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.

##### Enfermedad venooclusiva pulmonar

Se han notificado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaciclina) cuando se han utilizado en pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar. En consecuencia, si se producen signos de edema pulmonar con la administración de Yuvanci en pacientes con HAP, se debe considerar la posibilidad de que exista una enfermedad venooclusiva pulmonar. Dado que no existen

datos clínicos sobre la administración de Yuvanci a pacientes con enfermedad venooclusiva, no se recomienda su administración a estos pacientes.

### Visión

Se han notificado defectos visuales, como coriorretinopatía serosa central (CSC) y casos de NOIANA en relación con la toma de tadalafilo y otros inhibidores de la PDE5. La mayoría de los casos de CSC se resolvieron espontáneamente tras suspender el tratamiento con tadalafilo. En cuanto a la NOIANA, los análisis de los datos observacionales sugieren un aumento del riesgo de NOIANA aguda en los varones con disfunción eréctil tras la exposición a tadalafilo u otros inhibidores de la PDE5. Se debe advertir a todos los pacientes que tomen Yuvanci que, en caso de presentar una alteración visual súbita, deterioro de la agudeza visual y/o distorsión visual, dejen de tomar Yuvanci y consulten a un médico inmediatamente (ver sección 4.3). No se incluyó en los estudios clínicos a pacientes con trastornos hereditarios degenerativos de la retina conocidos, como retinitis pigmentaria, y no se recomienda su uso en estos pacientes.

### Disminución o pérdida súbita de audición

Se han notificado casos de pérdida súbita de audición tras el uso de tadalafilo. Aunque en algunos casos estaban presentes otros factores de riesgo (tales como la edad, diabetes, hipertensión, antecedentes de pérdida de audición y enfermedades asociadas al tejido conjuntivo), se debe aconsejar a los pacientes que busquen asistencia médica inmediata en caso de disminución súbita o pérdida de audición.

### Priapismo y deformación anatómica del pene

Se ha notificado priapismo en varones tratados con inhibidores de la PDE5. Se debe advertir a los pacientes que experimenten erecciones de 4 horas de duración o más que acudan inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido peniano y una pérdida permanente de potencia. Yuvanci se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pene (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia).

### Insuficiencia renal

No hay experiencia en el uso de Yuvanci en pacientes sometidos a diálisis, por lo que no se recomienda el uso de Yuvanci en esta población. No se recomienda el uso de Yuvanci en pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.2 y 5.2). Los pacientes con insuficiencia renal pueden tener un mayor riesgo de experimentar hipotensión y anemia durante el tratamiento con macitentan. Por tanto, se debe considerar el control de la presión arterial y la hemoglobina durante el uso con Yuvanci.

### Interacciones

Se debe evitar el uso de Yuvanci en pacientes que estén tomando de forma crónica inductores potentes del CYP3A4 y no se recomienda en pacientes que estén tomando de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A4. Se debe tener precaución cuando Yuvanci se administra de forma concomitante con un inhibidor moderado del CYP3A4 y el CYP2C9 (ver sección 4.5).

### Enfermedades cardiovasculares

No se recomienda el uso de Yuvanci en pacientes con cualquiera de las siguientes enfermedades cardiovasculares, ya que no existen datos clínicos.

- enfermedad de la válvula aórtica y mitral clínicamente significativa
- constricción pericárdica
- cardiomiopatía restrictiva o congestiva

- disfunción significativa del ventrículo izquierdo
- arritmias potencialmente mortales
- arteriopatía coronaria sintomática
- hipertensión arterial no controlada.

Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras sistémicas que pueden producir reducciones transitorias de la presión arterial. Los médicos deben considerar cuidadosamente si los pacientes con determinadas enfermedades subyacentes, tales como obstrucción grave del flujo ventricular izquierdo, depleción de volumen, hipotensión autonómica o pacientes con hipotensión en reposo, se pueden ver afectados negativamente por tales efectos vasodilatadores.

En pacientes que están tomando  $\alpha_1$ -bloqueantes, la administración concomitante de tadalafilo puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se recomienda, por tanto, la combinación de Yuvanci y doxazosina.

En la parte doble ciego del estudio A DUE, se notificaron acontecimientos de insuficiencia cardíaca (n = 4) en el mes siguiente al inicio del tratamiento con Yuvanci en pacientes mayores de 65 años no tratados previamente con medicamentos específicos para la HAP. Dos de los cuatro casos se resolvieron durante el tratamiento, mientras que en los otros dos el tratamiento se suspendió debido a otros acontecimientos adversos [un diagnóstico reciente de enfermedad venooclusiva pulmonar (excluyente según el protocolo del estudio) y anemia].

#### Excipientes con efecto conocido

Yuvanci contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Interacciones farmacocinéticas

#### *Efectos de otros medicamentos sobre Yuvanci*

#### Inductores potentes del CYP3A4

Los inductores potentes del CYP3A4, incluyendo rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina y fenitoína pueden reducir la eficacia de Yuvanci. Se debe evitar el uso concomitante de Yuvanci.

Rifampicina (600 mg al día) redujo la exposición en el estado estacionario a macitentan en un 79 % pero no afectó a la exposición al metabolito activo.

Rifampicina (600 mg al día) redujo el AUC de tadalafilo en un 88 % y la  $C_{m\acute{a}x}$  en un 46 %, en comparación con los valores de AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  de tadalafilo en monoterapia (10 mg).

#### Inhibidores potentes del CYP3A4

No se recomienda la combinación de Yuvanci con inhibidores potentes del CYP3A4 tales como itraconazol, ketoconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, ritonavir y saquinavir.

Ketoconazol (400 mg una vez al día) aumentó la exposición a macitentan en aproximadamente 2 veces. La exposición al metabolito activo de macitentan se redujo en un 26 %.

Ketoconazol (200 mg al día) aumentó la exposición (AUC) a una dosis única de tadalafilo (10 mg) en 2 veces y la  $C_{m\acute{a}x}$  en un 15 %, en comparación con los valores de AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  de tadalafilo en monoterapia.

Ketoconazol (400 mg al día) aumentó la exposición (AUC) a una dosis única de tadalafilo (20 mg) en 4 veces y la  $C_{\text{máx}}$  en un 22 %.

Ritonavir (200 mg dos veces al día), que es un inhibidor del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, aumentó la exposición (AUC) a una dosis única de tadalafilo (20 mg) en 2 veces, sin cambios en la  $C_{\text{máx}}$ .

Ritonavir (500 mg o 600 mg dos veces al día) aumentó la exposición (AUC) a una dosis única de tadalafilo (20 mg) en un 32 % y disminuyó la  $C_{\text{máx}}$  en un 30 %.

#### Inhibidores moderados duales del CYP3A4 y el CYP2C9

Se debe tener precaución cuando Yuvanci se administra de forma concomitante con inhibidores duales moderados del CYP3A4 y el CYP2C9 (p. ej., fluconazol y amiodarona).

Fluconazol (400 mg al día), un inhibidor dual moderado del CYP3A4 y el CYP2C9, puede aumentar la exposición a macitentan aproximadamente en 3,8 veces, según modelos farmacocinéticos basados en la fisiología (FCBF). Sin embargo, no hubo cambios de interés clínico en la exposición al metabolito activo de macitentan. Se deben tener en cuenta las incertidumbres de dichos modelos.

#### Administración concomitante de inhibidores moderados del CYP3A4 e inhibidores moderados del CYP2C9

Se debe administrar con precaución un inhibidor moderado del CYP3A4 (p. ej., ciprofloxacino, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamilo) y un inhibidor moderado del CYP2C9 (p. ej., miconazol y piperina) si se administran de forma concomitante con Yuvanci.

#### Administración concomitante de inhibidores moderados del CYP3A4

Ciclosporina A (100 mg dos veces al día), un inhibidor combinado del CYP3A4 y de las OATP, no alteró la exposición en estado estacionario a macitentan y su metabolito activo en un grado de interés clínico en estudios *in vivo*.

#### Efectos de Yuvanci sobre otros medicamentos

##### Anticonceptivos orales

En estudios *in vivo*, una dosis diaria de 10 mg de macitentan no afectó a la farmacocinética de un anticonceptivo oral (1 mg de noretisterona y 35 µg de etinilestradiol). En estado estacionario, tadalafilo (40 mg una vez al día) aumentó la exposición (AUC) a etinilestradiol en un 26 % y la  $C_{\text{máx}}$  en un 70 % en comparación con un anticonceptivo oral administrado con placebo. No se observó un efecto estadísticamente significativo de tadalafilo sobre levonorgestrel, lo que sugiere que el efecto de etinilestradiol se debe a la inhibición de la sulfatación por tadalafilo a nivel intestinal. La relevancia clínica de este hallazgo es incierta, sin embargo, la anticoncepción fiable es obligatoria para las usuarias de Yuvanci (ver sección 4.6).

##### Terbutalina

Cabe esperar un aumento similar del AUC y la  $C_{\text{máx}}$  observado con etinilestradiol con la administración oral de terbutalina, debido probablemente a la inhibición de la sulfatación por tadalafilo a nivel intestinal. La relevancia clínica de este hallazgo es incierta.

##### Sustratos del CYP1A2 (p. ej., teofilina)

Cuando se administró tadalafilo 10 mg con teofilina (un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa), no se observó interacción farmacocinética. El único efecto farmacodinámico fue un pequeño aumento (3,5 latidos por minuto) en la frecuencia cardíaca.

##### Sustratos del CYP2C9 (p. ej., R-warfarina)

Macitentan administrado en dosis múltiples de 10 mg una vez al día no tuvo efectos sobre la exposición a S-warfarina (sustrato del CYP2C9) o R-warfarina (sustrato del CYP3A4) después de una dosis única de 25 mg de warfarina. El efecto farmacodinámico de warfarina en el cociente normalizado internacional (INR) no se vio afectado por macitentan. La farmacocinética de macitentan

y su metabolito activo no se vieron afectados por el efecto de la warfarina. Tadalafilo (10 y 20 mg) no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la exposición (AUC) a S-warfarina o R-warfarina, ni afectó a las variaciones del tiempo de protrombina inducidas por warfarina ni potenció el aumento del tiempo de hemorragia causado por el ácido acetilsalicílico.

#### Sustratos de la glucoproteína P (p. ej., digoxina)

Tadalafilo (40 mg una vez al día) no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de digoxina (sustrato de la gp-P).

#### Medicamentos que son sustratos de la proteína de resistencia en cáncer de mama (BCRP)

En estudios *in vivo*, macitentan 10 mg una vez al día no afectó a la farmacocinética de un medicamento que es sustrato de la BCRP (riociguat 1 mg; rosuvastatina 10 mg).

### Interacciones farmacodinámicas

#### *Nitratos*

En estudios clínicos, tadalafilo (5, 10 y 20 mg) demostró potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Esta interacción duró más de 24 horas y dejó de ser detectable cuando habían transcurrido 48 horas desde la última dosis de tadalafilo. Por ello, la administración de Yuvanci está contraindicada en pacientes que estén utilizando cualquier forma de nitrato orgánico, como nitroglicerina, isosorbida y nitrato de amilo (ver sección 4.3).

#### *Riociguat*

En estudios clínicos, se ha demostrado que riociguat aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5. No se observaron indicios de un efecto clínico favorable de la combinación en la población estudiada. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluido tadalafilo, está contraindicado (ver sección 4.3).

#### *Antihipertensores (incluidos los bloqueantes de los canales del calcio)*

La administración concomitante de doxazosina (4 y 8 mg al día) y tadalafilo (dosis de 5 mg al día y 20 mg como dosis única) aumenta significativamente el efecto hipotensor de este  $\alpha$ -bloqueante. Este efecto dura al menos doce horas y puede ser sintomático, incluyendo el síncope. Por lo tanto, no se recomienda esta combinación.

En estudios de interacciones realizados en un número limitado de voluntarios sanos, no se notificaron estos efectos ni con alfuzosina ni con tamsulosina.

En pacientes que reciben medicación antihipertensiva de forma concomitante, tadalafilo 20 mg puede inducir una reducción de la presión arterial, que (con la excepción de la doxazosina; ver arriba) es, en general, menor y no es probable que sea clínicamente importante.

#### *Alcohol*

Las concentraciones de alcohol no se vieron afectadas por la administración concomitante de tadalafilo (10 mg o 20 mg). Además, no se observaron variaciones de las concentraciones de tadalafilo tras la administración concomitante con alcohol.

Tadalafilo (20 mg) no aumentó la reducción media de la presión arterial producida por el alcohol (0,7 g/kg o aproximadamente 180 ml de alcohol 40 % [vodka] en un varón de 80 kg), pero en algunos sujetos se observó mareo postural e hipotensión ortostática. Se debe informar a los pacientes de estos posibles efectos secundarios. Tadalafilo (10 mg) no potenció el efecto del alcohol sobre la función cognitiva.



### *Prostaciclina y sus análogos como epoprostenol o iloprost*

No se ha estudiado en estudios clínicos controlados la eficacia y seguridad de Yuvanci cuando se administra conjuntamente con prostaciclina o sus análogos. Por consiguiente, se recomienda precaución en caso de administración conjunta.

### *Tratamientos para la disfunción eréctil*

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de tadalafilo con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar Yuvanci con estos medicamentos.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en varones y mujeres

El tratamiento con Yuvanci solo se debe iniciar en mujeres en edad fértil cuando se haya descartado el embarazo, se les haya aconsejado adecuadamente sobre métodos anticonceptivos y se utilice un método anticonceptivo fiable (ver secciones 4.3 y 4.4). Las mujeres no se deben quedar embarazadas durante el mes posterior a la suspensión de Yuvanci. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con Yuvanci para una detección temprana del embarazo.

Yuvanci está contraindicado en mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos fiables (ver sección 4.3).

### Embarazo

No hay datos relativos al uso de Yuvanci en mujeres embarazadas.

No hay datos relativos al uso de macitentan en mujeres embarazadas. Los estudios realizados con macitentan en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). El riesgo potencial en humanos aún se desconoce.

Hay datos limitados relativos al uso de tadalafilo en mujeres embarazadas.

Yuvanci está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

### Lactancia

Se desconoce si los principios activos de Yuvanci se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que macitentan se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo para los lactantes.

Yuvanci está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

### Fertilidad masculina

Se observó atrofia tubular testicular en animales macho después del tratamiento con macitentan (ver sección 5.3). Se han observado disminuciones del recuento de espermatozoides en pacientes tratados con AREs. Macitentan, al igual que otros AREs, podría tener un efecto adverso sobre la espermatogénesis en los varones.

Dos estudios clínicos con tadalafilo señalaron que no hay una alteración de la fertilidad en los seres humanos, aunque se observó una disminución de la concentración de espermatozoides en algunos varones.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Yuvanci sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. No obstante, pueden producirse efectos no deseados (como cefalea, hipotensión) que pueden influir sobre la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8). Los pacientes deben saber cómo reaccionan a Yuvanci antes de conducir o utilizar máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (ocurridas en los pacientes tratados con Yuvanci) extraídas de los datos combinados del estudio doble ciego/abierto A DUE fueron anemia/reducción de la concentración de hemoglobina (22,2 %), edema/retención de líquidos (17,3 %) y cefalea (14,1 %). En este estudio, el acontecimiento adverso grave más frecuente fue la anemia (1,1 % o 2 pacientes), seguida de palpitaciones, hipotensión, hemorragia intermenstrual, edema/retención de líquidos y gripe, notificados cada uno de ellos en 1 paciente (0,5 %).

##### Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos de Yuvanci y en el perfil de seguridad conocido de los componentes individuales macitentan y tadalafilo.

Los datos de seguridad de Yuvanci se obtuvieron de un estudio clínico en fase III, doble ciego y controlado con tratamiento activo (A DUE) y de una extensión en régimen abierto en pacientes con HAP. El número total de pacientes que recibieron Yuvanci fue de 185 pacientes, con una mediana de exposición a Yuvanci de 59,9 semanas.

Las reacciones adversas conocidas de macitentan y tadalafilo que no se han observado en el estudio A DUE se incluyen en la tabla 1 basándose en la ficha técnica de los componentes individuales macitentan y tadalafilo.

Las reacciones adversas se indican con arreglo a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes con HAP tratados con Yuvanci, macitentan y/o tadalafilo**

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia <sup>a</sup>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Bronquitis <sup>b</sup>	Muy frecuentes
	Gripe	Frecuentes
	Infección urinaria	Frecuentes
	Infección respiratoria de vías altas	Frecuentes
	Faringitis <sup>b</sup>	Frecuentes
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Anemia/ Hemoglobina disminuida <sup>c</sup>	Muy frecuentes
	Leucopenia	Frecuentes
	Trombocitopenia <sup>a</sup>	Frecuentes
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Hipersensibilidad <sup>a</sup> (incluido prurito <sup>d</sup> )	Frecuentes
	Angioedema <sup>a</sup>	Frecuentes
	Cefalea	Muy frecuentes

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Síncope	Muy frecuentes
	Migraña <sup>a</sup>	Frecuentes
	Convulsiones <sup>c</sup>	Poco frecuentes
	Amnesia transitoria <sup>e</sup>	Poco frecuentes
	Accidente cerebrovascular <sup>e</sup> (incluyendo acontecimientos hemorrágicos)	Frecuencia no conocida <sup>f</sup>
<b>Trastornos oculares</b>	Visión borrosa	Frecuentes
	Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIANA) <sup>e</sup>	Frecuencia no conocida <sup>f</sup>
	Oclusión vascular retiniana <sup>e</sup>	Frecuencia no conocida <sup>f</sup>
	Defecto del campo visual <sup>e</sup>	Frecuencia no conocida <sup>f</sup>
	Coriorretinopatía serosa central <sup>e</sup>	Frecuencia no conocida <sup>f</sup>
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Acúfenos <sup>e</sup>	Poco frecuentes
	Pérdida súbita de audición <sup>e</sup>	Frecuencia no conocida <sup>f</sup>
<b>Trastornos cardíacos</b>	Palpitaciones	Frecuentes
	Taquicardia <sup>a</sup>	Frecuentes
	Muerte súbita de origen cardíaco <sup>c</sup>	Poco frecuentes
	Infarto de miocardio <sup>e</sup>	Frecuencia no conocida <sup>f</sup>
	Angina de pecho inestable <sup>e</sup>	Frecuencia no conocida <sup>f</sup>
	Arritmia ventricular <sup>e</sup>	Frecuencia no conocida <sup>f</sup>
<b>Trastornos vasculares</b>	Rubefacción <sup>a,g</sup>	Muy frecuentes
	Hipotensión	Frecuentes
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Nasofaringitis <sup>a</sup> (incluyendo congestión nasal, congestión de los senos paranasales y rinitis)	Muy frecuentes
	Epistaxis	Frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas <sup>a</sup>	Muy frecuentes
	Dispepsia <sup>a</sup>	Muy frecuentes
	Molestia abdominal <sup>a</sup>	Muy frecuentes
	Dolor abdominal <sup>a</sup>	Muy frecuentes
	Vómitos	Frecuentes
	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Frecuentes
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Elevación de las transaminasas	Frecuentes
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Erupción	Frecuentes
	Urticaria <sup>e</sup>	Poco frecuentes
	Hiperhidrosis <sup>e</sup>	Poco frecuentes
	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>e</sup>	Frecuencia no conocida <sup>f</sup>
	Dermatitis exfoliativa <sup>e</sup>	Frecuencia no conocida <sup>f</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Mialgia <sup>a</sup>	Muy frecuentes
	Dolor de espalda <sup>a</sup>	Muy frecuentes
	Dolor en una extremidad <sup>a</sup>	Muy frecuentes
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Hematuria <sup>e</sup>	Poco frecuentes
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Aumento de sangrado uterino <sup>h</sup>	Frecuentes
	Priapismo <sup>e</sup>	Poco frecuentes
	Hemorragia del pene <sup>e</sup>	Poco frecuentes
	Hematospermia <sup>e</sup>	Poco frecuentes
	Erecciones prolongadas <sup>e</sup>	Frecuencia no conocida <sup>f</sup>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Edema <sup>i</sup>	Muy frecuentes
	Retención de líquidos <sup>i</sup>	Muy frecuentes
	Hinchazón de cara	Frecuentes
	Dolor torácico	Frecuentes

- 
- <sup>a</sup> Cuando se ha observado la misma reacción adversa en más de un medicamento (es decir, macitentan, tadalafilo y Yuvanci), se presenta la categoría que representa la frecuencia más alta.
- <sup>b</sup> No se observó con Yuvanci en los datos de estudios doble ciego, pero se notificó con macitentan en monoterapia
- <sup>c</sup> Incluye anemia, anemia ferropénica, anemia por enfermedad crónica, reducción de la concentración de hemoglobina, anemia normocrómica, pancitopenia, anemia por pérdida de sangre y mielofibrosis.
- <sup>d</sup> Se observó prurito con macitentan con una frecuencia poco frecuente.
- <sup>e</sup> No se observó con Yuvanci en los datos de estudios doble ciego, pero se notificó con tadalafilo en monoterapia.
- <sup>f</sup> Acontecimientos no notificados en los estudios de registro y no pueden ser estimados a partir de los datos disponibles. Las reacciones adversas se han incluido en la tabla como resultado de datos obtenidos poscomercialización o en estudios clínicos sobre el uso de tadalafilo en el tratamiento de la disfunción eréctil.
- <sup>g</sup> Incluye rubefacción y sofocos.
- <sup>h</sup> Incluye sangrado menstrual intenso, hemorragia intermenstrual, polimenorragia y hemorragia vaginal. Frecuencia basada en la exposición en mujeres.
- <sup>i</sup> Incluye edema periférico, hinchazón periférica, edema generalizado, hinchazón, edema de médula ósea, retención de líquidos, inflamación articular, edema, hipervolemia y derrame pericárdico.

## Descripción de algunas reacciones adversas

### *Hipotensión*

La hipotensión se ha asociado al uso de AREs, incluido macitentan. En el periodo doble ciego del estudio A DUE con Yuvanci en pacientes con HAP, la incidencia de hipotensión fue del 7,5 % en el grupo de Yuvanci; no se notificaron acontecimientos de hipotensión en los grupos de macitentan y tadalafilo en monoterapia. La incidencia de hipotensión para Yuvanci en el estudio combinado doble ciego/abierto fue del 6,5 %.

En SERAPHIN, un estudio doble ciego a largo plazo de macitentan en pacientes con HAP, la hipotensión se notificó en el 7,0 % y el 4,4 % de los pacientes con macitentan 10 mg en los grupos de monoterapia y placebo, respectivamente.

### *Edema/retención de líquidos*

El edema/la retención de líquidos se ha asociado al uso de AREs, incluido macitentan. En el periodo doble ciego del estudio A DUE con Yuvanci en pacientes con HAP, la incidencia de edema/retención de líquidos fue del 20,6 %, 14,3 % y 15,9 % en los grupos de Yuvanci, macitentan y tadalafilo, respectivamente. La incidencia de edema/retención de líquidos para Yuvanci en la fase combinada doble ciego/abierto fue del 17,3 %.

En SERAPHIN, la incidencia de acontecimientos adversos de edema en los grupos de tratamiento con macitentan 10 mg en monoterapia y placebo fue del 21,9 % y del 20,5 %, respectivamente.

### *Anomalías analíticas*

#### *Aminotransferasas hepáticas*

En el periodo doble ciego del estudio A DUE con Yuvanci en pacientes con HAP, la incidencia de elevaciones de las aminotransferasas  $\geq 3 \times$  LSN fue del 1,0 %, y 4,5 % en los grupos de Yuvanci y tadalafilo, respectivamente. No se notificó ninguna elevación de la aminotransferasa  $\geq 3 \times$  LSN en el grupo de macitentan. La incidencia de elevaciones de las aminotransferasas  $\geq 3 \times$  LSN fue del 3,4 % y la incidencia de elevaciones de las aminotransferasas  $\geq 8 \times$  LSN fue del 1,1 % para Yuvanci en la fase combinada doble ciego/abierto.

En SERAPHIN, la incidencia de elevaciones de las aminotransferasas (ALT/AST)  $> 3 \times$  LSN fue del 3,4 % con macitentan 10 mg en monoterapia y del 4,5 % con placebo. Se produjeron elevaciones  $> 5 \times$  LSN en el 2,5 % de los pacientes con macitentan 10 mg en monoterapia frente al 2 % de los pacientes con placebo.

#### *Reducción de la concentración de hemoglobina y anemia*

En el periodo doble ciego del estudio A DUE con Yuvanci en pacientes con HAP, la incidencia de anemia fue del 18,7 %, el 2,9 % y el 2,3 % en los grupos de Yuvanci, macitentan y tadalafilo, respectivamente. La reducción media de la concentración de hemoglobina en la semana 16 fue mayor

en el grupo de Yuvanci en comparación con macitentan y tadalafilo: 1,39 g/dl (0,87 mmol/l), 0,68 g/dl (0,42 mmol/l) y 0,08 g/dl (0,05 mmol/l) en los grupos de Yuvanci, macitentan y tadalafilo, respectivamente. En la fase combinada doble ciego/abierto del estudio, el tratamiento con Yuvanci se asoció con una reducción de la concentración media de hemoglobina de 0,95 g/dl (0,59 mmol/l) entre el inicio y la semana 47 (106 pacientes).

En SERAPHIN, macitentan 10 mg en monoterapia se asoció a una reducción de la concentración media de hemoglobina frente a placebo de 1 g/dl (0,69 mmol/l).

#### Leucocitos

En el periodo doble ciego del estudio A DUE con Yuvanci en pacientes con HAP, la reducción media de leucocitos en la semana 16 con respecto al inicio fue mayor en el grupo de Yuvanci en comparación con macitentan y tadalafilo:  $1,4 \times 10^9/l$  en el grupo de Yuvanci y  $0,5 \times 10^9/l$  en los grupos de macitentan y tadalafilo. En la fase combinada doble ciego/abierto del estudio, el tratamiento con Yuvanci se asoció a una reducción del recuento leucocitario medio de  $1,2 \times 10^9/l$  entre el inicio y la semana 47 (106 pacientes).

En SERAPHIN, macitentan 10 mg en monoterapia se asoció a una reducción de  $0,7 \times 10^9/l$  en el recuento leucocitario medio respecto al inicio frente a la ausencia de cambio en los pacientes tratados con placebo.

#### Trombocitos

En el periodo doble ciego/abierto del estudio A DUE con Yuvanci en pacientes con HAP, la reducción media de plaquetas en la semana 16 con respecto al inicio fue de  $16,2 \times 10^9/l$  en el grupo de Yuvanci, en comparación con  $19,3 \times 10^9/l$  y  $5,6 \times 10^9/l$  en los grupos de macitentan y tadalafilo, respectivamente. En la fase combinada doble ciego/abierto del estudio, el tratamiento con Yuvanci se asoció a una reducción del recuento medio de plaquetas de  $16,6 \times 10^9/l$  entre el inicio y la semana 47 (104 pacientes).

En SERAPHIN, macitentan 10 mg en monoterapia se asoció a una reducción del recuento medio de plaquetas con respecto al inicio de  $17 \times 10^9/l$  frente a una reducción media de  $11 \times 10^9/l$  en pacientes tratados con placebo, respectivamente.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

### **4.9 Sobredosis**

Macitentan se ha administrado en una dosis única de hasta 600 mg en sujetos sanos. Se observaron reacciones adversas de cefalea, náuseas y vómitos. Tadalafilo se ha administrado en una dosis única de hasta 500 mg en sujetos sanos. Las reacciones adversas fueron similares a las observadas con dosis más bajas. Según los datos de cada componente individual, es improbable que la diálisis resulte efectiva. En caso de sobredosis, se deben adoptar medidas habituales de soporte, según proceda.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antihipertensores, antihipertensores para la hipertensión arterial pulmonar, código ATC: C02KX54.

## Mecanismo de acción

Yuvanci es un tratamiento combinado en un solo comprimido que contiene dos componentes orales con mecanismos de acción diferentes para mejorar la hipertensión arterial pulmonar: macitentan, un antagonista de los receptores de la endotelina (ARE), y tadalafilo, un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (PDE5i).

Macitentan es un antagonista potente de los receptores de la endotelina (ET) ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>, activo por vía oral y aproximadamente 100 veces más selectivo para ET<sub>A</sub> comparado con ET<sub>B</sub> *in vitro*. Macitentan presenta gran afinidad y ocupación prolongada de los receptores de ET en células del músculo liso de la arteria pulmonar humana. ET-1 y sus receptores (ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>) median en diferentes efectos como vasoconstricción, fibrosis, proliferación, hipertrofia e inflamación. En condiciones de enfermedad como la HAP, el sistema local de la ET está aumentado e interviene en la hipertrofia vascular y el daño orgánico.

Tadalafilo es un inhibidor potente y selectivo de la PDE5, la enzima responsable de la degradación del guanosín monofosfato cíclico (GMPc). La hipertensión arterial pulmonar está asociada con una alteración de la liberación de óxido nítrico por el endotelio vascular y la consecuente reducción de las concentraciones de GMPc en la vasculatura muscular lisa pulmonar. La PDE5 es la fosfodiesterasa predominante en la vasculatura pulmonar. La inhibición de la PDE5 por tadalafilo incrementa la concentración de GMPc, dando lugar a una relajación en las células de la vasculatura muscular lisa pulmonar y vasodilatación del lecho vascular pulmonar.

## Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Yuvanci se demostró en un estudio multinacional, multicéntrico, doble ciego, adaptativo, aleatorizado, con control activo y de grupos paralelos (A DUE) en 187 pacientes con HAP (CF II-III de la OMS). El estudio se diseñó para comparar la eficacia y seguridad de Yuvanci con cada monoterapia, macitentan o tadalafilo. Se aleatorizaron pacientes con resistencia vascular pulmonar (RVP) de al menos 240  $\text{din} \times \text{s/cm}^5$  para recibir Yuvanci (macitentan 10 mg y tadalafilo 40 mg) (n = 108), macitentan 10 mg en monoterapia (n = 35) o tadalafilo 40 mg en monoterapia (n = 44), una vez al día.

Los pacientes que no estaban recibiendo una dosis terapéutica de PDE-5i en el inicio se sometieron a un periodo de ajuste de la dosis de macitentan 10 mg y tadalafilo 20 mg de 1 semana.

Los pacientes que recibieron tratamiento durante el periodo de tratamiento doble ciego (n = 186) o no habían recibido tratamiento previo (52,7 %) con ninguna monoterapia específica para la HAP o habían recibido un ARE (17,2 %) o un PDE5i (30,1 %). Los pacientes reclutados tenían HAP idiopática (50,5 %), HAP hereditaria (4,8 %), HAP asociada a enfermedad del tejido conjuntivo (34,9 %) o HAP asociada a cardiopatía congénita (3,2 %). La edad media era de 50,2 años (intervalo 18-80), el 20,4 % de los pacientes tenían  $\geq 65$  años, el 22 % eran varones y el 61,8 % eran de raza blanca. En el momento del reclutamiento, el 51,1 % de los pacientes tenía una CF II de la OMS y el 48,9 % una CF III de la OMS.

El criterio de valoración principal del estudio fue la variación en la RVP expresada como el cociente entre la semana 16 y el inicio en pacientes con HAP, para la comparación de Yuvanci con las monoterapias individuales.

El criterio de valoración secundario fundamental fue la variación en la distancia media recorrida en 6 minutos (TM6M) entre el inicio y la semana 16 de tratamiento en pacientes con HAP, para la comparación de Yuvanci con las monoterapias individuales.

## *Hemodinámica*

El tratamiento con Yuvanci dio lugar a un efecto estadísticamente significativo de 0,71 (IC del 95 % 0,61, 0,82,  $p < 0,0001$ ), lo que representa una reducción del 29 % en la RVP en comparación con

macitentan, y de 0,72 (IC del 95 % 0,64, 0,80,  $p < 0,0001$ ), lo que representa una reducción del 28 % en la RVP en comparación con tadalafilo (Tabla 2). Se observó una eficacia uniforme de Yuvanci en el criterio de valoración principal en todos los subgrupos de edad, sexo, raza y CF de la OMS en el inicio. Además, se observó una eficacia uniforme en pacientes no tratados ni expuestos previamente a un ARE o un PDE5i.

**Tabla 2: Variación en la RVP entre el inicio y la semana 16 de tratamiento**

	Sin tratamiento previo y con tratamiento previo con un ARE		Sin tratamiento previo y con tratamiento previo con un PDE-5i	
	Macitentan (n = 35)	Yuvanci (n = 70)	Tadalafilo (n = 44)	Yuvanci (n = 86)
RVP media en el inicio (IC del 95 %)	816 (683, 949)	834 (687, 982)	802 (639, 965)	885 (749, 1020)
Reducción de la RVP media en la semana 16 (din $\times$ s/cm <sup>5</sup> ) (IC del 95 %)	-162 (-242, -82)	-371 (-471, -270)	-181 (-251, -111)	-385 (-468, -301)
Media geométrica de la RVP (semana 16/inicio) (IC del 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)
Razones de medias geométricas (IC del 95 %)		0,71 (0,61; 0,82)		0,72 (0,64; 0,80)
Valor de p bilateral		< 0,0001		< 0,0001

RVP = resistencia vascular pulmonar; IC = intervalos de confianza; n = número de pacientes

### Capacidad de ejercicio

Se observó un aumento numérico del TM6M con Yuvanci en comparación con macitentan o tadalafilo (tabla 3).

**Tabla 3: Variación en la media del TM6M entre el inicio y la semana 16 de tratamiento**

	Sin tratamiento previo y con tratamiento previo con un ARE		Sin tratamiento previo y con tratamiento previo con un PDE-5i	
	Macitentan (n = 35)	Yuvanci (n = 70)	Tadalafilo (n = 44)	Yuvanci (n = 86)
Media en el inicio (IC del 95 %)	347 (318, 377)	354 (330, 379)	362 (341, 383)	351 (330, 372)
Variación en la media de la semana 16 (m) con respecto al inicio (IC del 95 %)	39 (15, 62)	53 (32, 74)	16 (3, 29)	43 (27, 60)
Diferencias medias (IC del 95 %)		16 (-17, 49)		25 (-0,9, 52)
Valor de p bilateral		0,38		0,06

IC = intervalos de confianza; 6MWD = distancia recorrida en 6 minutos; n = número de pacientes

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Yuvanci en todos los grupos de la población pediátrica en HAP (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La biodisponibilidad de macitentan y tadalafil administrados como Yuvanci fue comparable a la de macitentan 10 mg y tadalafil 40 mg administrados conjuntamente por separado; la bioequivalencia se estableció tras la administración de una dosis única a sujetos sanos. También se estableció la bioequivalencia de Yuvanci (macitentan 10 mg/tadalafil 20 mg) para los componentes individuales macitentan 10 mg y tadalafil 20 mg.

### Absorción

Cuando se administró Yuvanci (macitentan 10 mg/tadalafil 40 mg) en comprimidos a sujetos sanos con una comida rica en grasas, no se observó ningún efecto de los alimentos en la farmacocinética de macitentan y el AUC de tadalafil se mantuvo sin cambios, mientras que la  $C_{m\acute{a}x}$  aumentó un 45 %. Este aumento de la  $C_{m\acute{a}x}$  de tadalafil no se considera clínicamente significativo.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de macitentan 10 mg y tadalafil 20 mg después de la administración de comprimidos de Yuvanci (macitentan 10 mg y tadalafil 20 mg) a sujetos sanos después de una comida rica en grasas y calorías.

### *Macitentan*

Las concentraciones plasmáticas máximas de macitentan se alcanzan 9 horas después de la administración, aproximadamente.

### *Tadalafil*

Tadalafil se absorbe rápidamente tras su administración por vía oral y la concentración plasmática máxima media observada ( $C_{m\acute{a}x}$ ) se alcanza al cabo de una mediana de unas 2 horas después de la administración. No se ha determinado la biodisponibilidad absoluta de tadalafil tras la administración oral.

### Distribución

#### *Macitentan*

Macitentan y su metabolito activo se unen de forma importante a las proteínas plasmáticas (> 99 %), principalmente a la albúmina y, en menor medida, a la alfa-1-glicoproteína ácida. Macitentan y su metabolito activo ACT-132577 se distribuyen bien en los tejidos tal como indica un volumen de distribución ( $V_{ss}/F$ ) aparente de aproximadamente 50 l y 40 l para macitentan y ACT-132577, respectivamente.

#### *Tadalafil*

El volumen medio de distribución es de aproximadamente 77 l, lo que indica que el tadalafil se distribuye en los tejidos. A concentraciones terapéuticas, el 94 % de tadalafil en plasma se une a proteínas. El deterioro de la función renal no afecta a la unión a las proteínas. Menos del 0,0005 % de la dosis administrada apareció en el semen de sujetos sanos.

### Biotransformación

#### *Macitentan*

Macitentan tiene cuatro vías metabólicas principales. La despropilación oxidativa de la sulfamida proporciona un metabolito farmacológicamente activo. Esta reacción depende del sistema del citocromo P450 (CYP), principalmente CYP3A4 (de forma aproximada el 99 %) con contribuciones mínimas de CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19. El metabolito activo circula en el plasma humano y puede contribuir al efecto farmacológico. Otras vías metabólicas proporcionan productos sin actividad



farmacológica. En relación con estas vías, CYP2C9 tiene una función predominante, habiendo contribuciones menores de CYP2C8, CYP2C19 y CYP3A4.

### *Tadalafilo*

Tadalafilo es metabolizado principalmente por la isoforma CYP3A4. El principal metabolito circulante es el metilcatecol glucurónido. Este metabolito es al menos 13 000 veces menos potente que tadalafilo para la PDE5. Por consiguiente, no cabe esperar que sea clínicamente activo con las concentraciones de metabolitos observadas.

### Eliminación

#### *Macitentán*

Las concentraciones plasmáticas de macitentán y su metabolito activo se reducen lentamente, con una semivida de eliminación aparente de aproximadamente 16 horas y 48 horas, respectivamente. Macitentán solo se excreta después de un metabolismo rápido. La principal vía de excreción es a través de la orina, que representa de manera aproximada la eliminación del 50 % de la dosis.

#### *Tadalafilo*

El aclaramiento oral medio de tadalafilo es de 3,4 l/h y la semivida media es de 24 horas en sujetos sanos.

Tadalafilo se excreta en su mayor parte como metabolitos inactivos, principalmente en las heces (aproximadamente el 61 % de la dosis) y en menor medida en la orina (aproximadamente el 36 % de la dosis).

### Linealidad/No linealidad

#### *Macitentán*

Después de la administración repetida, la farmacocinética de macitentán es proporcional a la dosis mayor e igual a 30 mg.

#### *Tadalafilo*

En un intervalo de dosis de 2,5 a 20 mg, la exposición a tadalafilo (AUC) aumenta proporcionalmente con la dosis en sujetos sanos. Entre 20 mg y 40 mg, se observa un aumento de la exposición inferior al proporcional. Durante la administración de tadalafilo 20 mg y 40 mg una vez al día, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan en un plazo de 5 días, y la exposición es aproximadamente 1,5 veces mayor tras una dosis única.

### Estudios de interacción farmacocinética

En sus dosis clínicas, macitentán y tadalafilo no tienen efectos conocidos sobre las isoformas o transportadores del CYP450.

#### *Macitentán o tadalafilo como sustrato de transportadores de fármacos*

Macitentán no es un sustrato de la gp-P/MDR-1. Macitentán y su metabolito activo no son sustratos importantes de OATP1B1 y OATP1B3, pero penetran en el hígado mediante difusión pasiva. El tadalafilo es un sustrato de la gp-P.

## Poblaciones especiales

### *Insuficiencia renal*

No se ha estudiado la farmacocinética de Yuvanci en pacientes con insuficiencia renal.

La exposición a macitentan y su metabolito activo se incrementó en 1,3 y 1,6 veces, respectivamente, en pacientes con insuficiencia renal grave. Este aumento no se considera clínicamente significativo para macitentan en monoterapia.

En estudios de farmacología clínica con dosis únicas de tadalafilo (5 a 20 mg), la exposición a tadalafilo (AUC) se duplicó aproximadamente en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51 a 80 ml/min) o moderada (aclaramiento de creatinina de 31 a 50 ml/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis. En pacientes en hemodiálisis, la  $C_{m\acute{a}x}$  fue un 41 % mayor que la observada en voluntarios sanos. La hemodiálisis contribuye de forma insignificante a la eliminación de tadalafilo.

Yuvanci no está recomendado en pacientes sometidos a diálisis ni en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) debido al aumento de la exposición a tadalafilo (AUC), a la falta de experiencia clínica y a la falta de capacidad para influir en el aclaramiento por diálisis (ver secciones 4.2 y 4.4).

### *Insuficiencia hepática*

No se ha estudiado la farmacocinética de Yuvanci en pacientes con insuficiencia hepática.

La exposición a macitentan se redujo en un 21 %, 34 % y 6 % y, la del metabolito activo en un 20 %, 25 % y 25 % en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, respectivamente. Esta reducción no se considera clínicamente significativa para macitentan en monoterapia.

La exposición a tadalafilo (AUC) en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (Clases A y B de Child-Pugh) es comparable a la exposición en voluntarios sanos cuando se administra una dosis de 10 mg. Hay datos clínicos limitados relativos a la seguridad de tadalafilo en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh). No se dispone de datos sobre la administración de tadalafilo una vez al día a pacientes con insuficiencia hepática.

### *Pacientes con HAP*

La exposición a macitentan y a su metabolito activo en pacientes con HAP fue aproximadamente 1,2 y 1,3 veces superior que en voluntarios sanos, respectivamente.

La exposición a tadalafilo en pacientes con HAP fue 1,3 veces superior que en sujetos sanos. Estas diferencias no se consideran clínicamente significativas.

No se han observado efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de macitentan y tadalafilo en personas de edad avanzada ni debido a la raza o el sexo.

No se han observado efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de tadalafilo en pacientes con diabetes.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios preclínicos con Yuvanci. Los datos toxicológicos preclínicos se basan en los resultados de los estudios con macitentan y tadalafilo por separado.

## Macitentan

Se observó un engrosamiento de la íntima de las arterias coronarias en perros con una exposición 17 veces superior a la exposición en humanos después de 4 a 39 semanas de tratamiento. Debido a la sensibilidad específica de la especie y al margen de seguridad, este hallazgo no se considera pertinente para los humanos.

Macitentan no fue genotóxico en una batería estándar de ensayos *in vitro* e *in vivo*. Macitentan no fue fototóxico *in vivo* después de una dosis única con exposiciones de hasta 24 veces la exposición en humanos.

Los estudios de carcinogenicidad de 2 años de duración no mostraron un potencial carcinogénico con exposiciones 18 y 116 veces superiores a la exposición en humanos en ratas y ratones, respectivamente.

Se observó dilatación tubular testicular en estudios de toxicidad crónica con ratas y perros macho con márgenes de seguridad de 11,6 y 5,8, respectivamente. La dilatación tubular fue totalmente reversible. Después de 2 años de tratamiento, se observó atrofia tubular testicular en ratas con una exposición 4 veces superior a la humana. Se observó hipoespermatogénesis en el estudio de carcinogenicidad en ratas hasta su muerte y en estudios de toxicidad a dosis repetidas en perros tratados con dosis que proporcionaron márgenes de seguridad de 9,7 en ratas y de 23 en perros. Los márgenes de seguridad para la fertilidad fueron 18 para las ratas macho y 44 para las ratas hembra.

Macitentan fue teratogénico en conejos y ratas en todas las dosis analizadas. En ambas especies, hubo anomalías cardiovasculares y de fusión del arco mandibular.

La administración de macitentan a ratas hembra desde el final de la gestación y hasta la lactancia con exposiciones maternas 5 veces superiores a la exposición en humanos provocó una reducción de la supervivencia de los cachorros y alteración de la capacidad reproductiva de la descendencia expuesta a macitentan durante la vida intrauterina final y a través de la leche durante el periodo de lactancia.

El tratamiento de ratas jóvenes entre el día 4 y el día 114 posnatales provocó una reducción del aumento del peso que dio lugar a efectos secundarios en el desarrollo (retraso del descenso testicular, reducción reversible de la longitud de los huesos largos y prolongación del ciclo estrogénico). Se observaron un aumento de la pérdida pre y posimplantación, reducción del número medio de cachorros y reducción del peso de los testículos y el epidídimo con exposiciones 7 veces superiores a la exposición en humanos. Se registraron atrofia tubular testicular y efectos en las variables reproductivas y la morfología espermática con exposiciones 3,8 veces superiores a la exposición en humanos.

## Tadalafil

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Hidroxiopropilcelulosa  
Hidroxiopropilcelulosa de baja sustitución (E463a)  
Lactosa monohidrato  
Estearato de magnesio (E470b)  
Celulosa microcristalina (E460i)

Polisorbato 80 (E433)  
Povidona (E1201)  
Almidón glicolato de sodio  
Lauril sulfato de sodio

#### Yuvanci 10 mg/20 mg comprimido recubierto con película

Hipromelosa  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Lactosa monohidrato  
Talco (E553b)  
Dióxido de titanio (E171)  
Triacetina (E1518)

#### Yuvanci 10 mg/40 mg comprimido recubierto con película

Hipromelosa  
Lactosa monohidrato  
Talco (E553b)  
Dióxido de titanio (E171)  
Triacetina (E1518)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.  
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

#### Yuvanci 10 mg/20 mg comprimidos recubiertos con película

30 × 1 comprimidos recubiertos con película en blísteres unidosis precortados de aluminio con desecante integrado. La capa de contacto con el producto es una capa de polietileno sin desecante.

#### Yuvanci 10 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película

30 × 1 comprimidos recubiertos con película en blísteres unidosis precortados de aluminio con desecante integrado. La capa de contacto con el producto es una capa de polietileno sin desecante.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 27/Septiembre/2024

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

09/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>