ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yuvanci 10 mg/20 mg tabletki powlekane
Yuvanci 10 mg/40 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Yuvanci 10 mg/20 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg macytentanu i 20 mg tadalafilu

Yuvanci 10 mg/40 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg macytentanu i 40 mg tadalafilu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana 10 mg/20 mg zawiera około 147 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Każda tabletka powlekana 10 mg/40 mg zawiera około 253 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Yuvanci 10 mg/20 mg tabletki powlekane

Różowe, podłużne tabletki powlekane o wymiarach 13 mm × 6 mm, z wytłoczonym napisem „1020” po jednej stronie i „MT” po drugiej stronie.

Yuvanci 10 mg/40 mg tabletki powlekane

Białe lub prawie białe, podłużne tabletki powlekane o wymiarach 15 mm × 7 mm, z wytłoczonym napisem „1040” po jednej stronie i „MT” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Yuvanci jest wskazany jako terapia zastępcza do długoterminowego leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. *pulmonary arterial hypertension*, PAH) u dorosłych pacjentów w klasie czynnościowej (ang. *Functional Class*, FC) II do III według WHO, którzy są już leczeni podawanym jednocześnie skojarzeniem macytentanu i tadalafilu w postaci oddzielnych tabletek.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w leczeniu PAH.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Yuvanci to jedna tabletka 10 mg/40 mg przyjmowana doustnie raz na dobę.

- U pacjentów, którzy są obecnie leczeni dawkami 10 mg macytentanu i 40 mg tadalafilu w postaci oddzielnych tabletek, należy stosować tabletki Yuvanci 10 mg/40 mg.
- U pacjentów, którzy są obecnie leczeni dawkami 10 mg macytentanu i 20 mg tadalafilu w postaci oddzielnych tabletek, należy stosować tabletki Yuvanci 10 mg/20 mg. Dawkę można zwiększyć do 10 mg/40 mg raz na dobę, w zależności od tolerancji.

Produkt leczniczy Yuvanci należy przyjmować codziennie mniej więcej o tej samej porze.

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki produktu leczniczego Yuvanci, pacjent powinien przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe, a następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej zaplanowanej porze. W przypadku pominięcia dawki pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek jednocześnie.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Yuvanci u pacjentów poddawanych dializom lub u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min). Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Stosowanie produktu leczniczego Yuvanci jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, z marskością wątroby lub bez marskości wątroby (klasa C wg Child-Pugh) lub klinicznie istotnym podwyższeniem aktywności aminotransferaz wątrobowych przekraczającym 3-krotnie górną granicę normy (> 3×GGN); (patrz punkt 4.3). Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Yuvanci u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Tabletek powlekanych nie można łamać i należy je połykać w całości, popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku. Wpływ łamania lub rozdrabniania nie został zbadany.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni.
- Ciąża (patrz punkty 4.4 i 4.6).

- Kobiety w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, z marskością wątroby lub bez marskości wątroby (klasa C wg Child-Pugh) (patrz punkty 4.2 i 4.4).
- Wyjściowe wartości aminotransferaz wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT) > 3 × GGN) (patrz punkty 4.2 i 4.4).
- Ciężkie niedociśnienie (<90/50 mm Hg).
- Jednoczesne stosowanie z azotanami lub stymulatorami cyklazy guanylanowej (takimi jak riocyguat, patrz punkt 4.5).
- Pacjenci z nietętniczą przednią niedokrwienną neuropatią nerwu wzrokowego (ang. *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION) w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czynność wątroby

Podwyższenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT i AlAT) było związane z PAH i stosowaniem antagonistów receptora endoteliny (ang. *endothelin receptor antagonists*, ERA) (patrz punkt 4.8). Produkt leczniczy Yuvanci jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, z marskością wątroby lub bez marskości wątroby (klasa C wg Child-Pugh) lub podwyższoną aktywnością aminotransferaz wątrobowych przekraczającą 3-krotnie górną granicę normy (> 3 × GGN). Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Yuvanci należy wykonać badania enzymów wątrobowych (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Pacjentów należy kontrolować pod kątem objawów uszkodzenia wątroby i zaleca się comiesięczną kontrolę aktywności AlAT i AspAT. Jeśli wystąpi utrzymujące się, niewyjaśnione, klinicznie istotne podwyższenie aktywności aminotransferaz lub jeśli podwyższeniu towarzyszy wzrost stężenia bilirubiny > 2 × GGN lub kliniczne objawy uszkodzenia wątroby (np. żółtaczka), leczenie produktem leczniczym Yuvanci należy przerwać.

U pacjentów, u których nie wystąpiły kliniczne objawy uszkodzenia wątroby, można rozważyć ponowne rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Yuvanci po powrocie aktywności enzymów wątrobowych do wartości mieszczących się w normie. Zaleca się konsultację hepatologa.

Stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym

Leczenie produktem leczniczym Yuvanci należy rozpoczynać u kobiet w wieku rozrodczym wyłącznie po potwierdzeniu braku ciąży, udzieleniu odpowiednich zaleceń dotyczących antykoncepcji i stosowaniu skutecznej antykoncepcji (patrz punkty 4.3 i 4.6). Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę przez 1 miesiąc po odstawieniu produktu leczniczego Yuvanci. Zaleca się wykonywanie comiesięcznych testów ciążowych podczas leczenia produktem leczniczym Yuvanci, aby umożliwić wczesne wykrycie ciąży.

Stężenie hemoglobiny

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny było związane ze stosowaniem antagonistów receptora endoteliny (ERA), w tym macytentanu (patrz punkt 4.8). W badaniach kontrolowanych placebo, związane z macytentanem zmniejszenie stężenia hemoglobiny nie postępowało, stabilizowało się po pierwszych 4-12 tygodniach leczenia i utrzymywało się na stałym poziomie podczas leczenia długoterminowego. Zgłaszano przypadki niedokrwistości wymagającej przetoczenia krwinek podczas stosowania macytentanu i innych ERA. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Yuvanci u pacjentów z ciężką niedokrwistością. Zaleca się pomiar stężenia hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Yuvanci oraz powtarzanie badań w trakcie leczenia zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Choroba zarostowa żył płucnych

Zgłaszano przypadki obrzęku płuc podczas stosowania leków rozszerzających naczynia krwionośne (głównie prostacyklin) u pacjentów z chorobą zarostową żył płucnych. W związku z tym, jeśli objawy obrzęku płuc wystąpią po podaniu produktu leczniczego Yuvanci pacjentom z tętniczym nadciśnieniem płucnym, należy rozważyć możliwość wystąpienia choroby zarostowej żył płucnych. Ponieważ nie ma danych klinicznych dotyczących podawania produktu leczniczego Yuvanci pacjentom z chorobą zarostową żył, nie zaleca się podawania produktu leczniczego Yuvanci takim pacjentom.

Wzrok

W związku z przyjmowaniem tadalafilu i innych inhibitorów PDE5 zgłaszano wady wzroku, w tym centralną surowiczą chorioretinopatię (ang. *Central Serous Chorioretinopathy*, CSCR) i przypadki NAION. Większość przypadków CSCR ustępowała samoistnie po odstawieniu tadalafilu.
W przypadku NAION, analizy danych obserwacyjnych wskazują na zwiększone ryzyko ostrego NAION u mężczyzn z zaburzeniami erekcji po ekspozycji na tadalafil lub inne inhibitory PDE5. Wszystkich pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Yuvanci należy poinformować, że w przypadku nagłego wystąpienia wady wzroku, pogorszenia ostrości wzroku i (lub) zaburzenia widzenia, należy przerwać przyjmowanie produktu leczniczego Yuvanci i natychmiast skonsultować się z lekarzem (patrz punkt 4.3). Pacjenci ze znanymi dziedzicznymi zwyrodnieniowymi chorobami siatkówki, w tym zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki, nie zostali włączeni do badań klinicznych i nie zaleca się stosowania produktu leczniczego u tych pacjentów.

Pogorszenie lub nagła utrata słuchu

Zgłaszano przypadki nagłej utraty słuchu po zastosowaniu tadalafilu. Chociaż w niektórych przypadkach występowały inne czynniki ryzyka (takie jak wiek, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, wcześniejsza utrata słuchu w wywiadzie i powiązane choroby tkanki łącznej), pacjentom należy zalecić niezwłoczne zwrócenie się o pomoc lekarską w przypadku nagłego pogorszenia lub utraty słuchu.

Priapizm i anatomiczna deformacja prącia

U mężczyzn leczonych inhibitorami PDE5 zgłaszano występowanie priapizmu. Pacjenci, którzy doświadczają erekcji trwającej 4 godziny lub dłużej, powinni zostać poinstruowani, aby natychmiast szukali pomocy medycznej. Jeśli priapizm nie zostanie natychmiast leczony, może dojść do uszkodzenia tkanek prącia i trwałej utraty potencji. Produkt leczniczy Yuvanci należy stosować ostrożnie u pacjentów z anatomicznymi deformacjami prącia (takimi jak skrzywienie, zwłóknienie ciał jamistych lub choroba Peyroniego) lub u pacjentów, u których występują choroby mogące predysponować do wystąpienia priapizmu (takie jak niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogi lub białaczka).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Yuvanci u pacjentów poddawanych dializie, dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Yuvanci w tej populacji. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Yuvanci u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ryzyko wystąpienia niedociśnienia i niedokrwistości podczas leczenia macytentanem może być większe. Dlatego podczas stosowania produktu leczniczego Yuvanci należy rozważyć kontrolę ciśnienia krwi i stężenia hemoglobiny.

Interakcje

Należy unikać stosowania produktu Yuvanci u pacjentów przyjmujących długotrwale silne leki indukujące CYP3A4 i nie zaleca się jego stosowania u pacjentów przyjmujących jednocześnie silne

inhibitory CYP3A4. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania produktu leczniczego Yuvanci z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 i CYP2C9 (patrz punkt 4.5).

Choroby układu sercowo-naczyniowego

Ze względu na brak danych klinicznych nie zaleca się stosowania produktu Yuvanci u pacjentów z następującymi chorobami układu sercowo-naczyniowego:
- klinicznie istotna choroba zastawki aortalnej i mitralnej
- zaciskające zapalenie osierdzia
- kardiomiopatia restrykcyjna lub zastoinowa
- znaczne zaburzenia dotyczące lewej komory
- zagrażające życiu zaburzenia rytmu serca
- objawowa choroba wieńcowa
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.

Tadalafil ma ogólnoustrojowe właściwości rozszerzające naczynia krwionośne, które mogą powodować przejściowe obniżenie ciśnienia krwi. Lekarze powinni dokładnie rozważyć, czy u pacjentów z pewnymi chorobami podstawowymi, takimi jak: ciężka niedrożność odpływu lewej komory, niedobór płynów, niedociśnienie autonomiczne lub u pacjentów ze spoczynkowym niedociśnieniem tętniczym takie działanie rozszerzające naczynia krwionośne może mieć niekorzystny wpływ.

U niektórych pacjentów przyjmujących leki blokujące receptory alfa$_1$ jednoczesne podawanie tadalafilu może prowadzić do objawowego niedociśnienia. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Yuvanci w skojarzeniu z doksazosyną.

W części badania A DUE z podwójnie zaślepioną próbą zgłaszano przypadki niewydolności serca (n=4) w ciągu miesiąca od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Yuvanci u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, którzy nie byli wcześniej leczeni produktami leczniczymi specyficznymi dla tętniczego nadciśnienia płucnego. Dwa z czterech przypadków ustąpiły podczas leczenia, podczas gdy w pozostałych dwóch przypadkach przerwano leczenie z powodu innych zdarzeń niepożądanych [nowe rozpoznanie płucnej choroby żylno-obturacyjnej (wykluczające zgodnie z protokołem badania) i niedokrwistość].

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy Yuvanci zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy
.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych produktów leczniczych na Yuvanci

Silne induktory CYP3A4
Silne induktory CYP3A4, w tym ryfampicyna, ziele dziurawca, karbamazepina i fenytoina, mogą zmniejszać skuteczność produktu leczniczego Yuvanci. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Yuvanci.

Ryfampicyna (600 mg na dobę) zmniejszała ekspozycję na macytentan w stanie stacjonarnym o 79%, ale nie wpływała na ekspozycję na aktywny metabolit aprocytentan.

Ryfampicyna (600 mg na dobę) zmniejszała AUC tadalafilu o 88% i C_{max} o 46%, w stosunku do wartości AUC i C_{max} dla samego tadalafilu (10 mg).

Silne inhibitory CYP3A4
Nie zaleca się łączenia produktu leczniczego Yuvanci z silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak: itrakonazol, ketokonazol, worykonazol, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon, rytonawir i sakwinawir.

Ketokonazol (400 mg raz na dobę) zwiększał ekspozycję na macytentan około 2-krotnie. Ekspozycja na aktywny metabolit macytentanu była zmniejszona o 26%.

Ketokonazol (200 mg na dobę) zwiększał ekspozycję na tadalafil (10 mg) w pojedynczej dawce (AUC) 2-krotnie, a C_{max} o 15%, w stosunku do wartości AUC i C_{max} dla samego tadalafilu.

Ketokonazol (400 mg na dobę) zwiększał ekspozycję na tadalafil (20 mg) w pojedynczej dawce (AUC) 4-krotnie, a C_{max} o 22%.

Rytonawir (200 mg dwa razy na dobę), który jest inhibitorem CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6, 2-krotnie zwiększał ekspozycję na tadalafil (20 mg) w pojedynczej dawce (AUC) bez zmiany C_{max}.

Rytonawir (500 mg lub 600 mg dwa razy na dobę) zwiększał ekspozycję na tadalafil (20 mg) w pojedynczej dawce (AUC) o 32% i zmniejszał C_{max} o 30%.

Podwójne umiarkowane inhibitory CYP3A4 i CYP2C9
Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego Yuvanci z umiarkowanymi podwójnymi inhibitorami CYP3A4 i CYP2C9 (np. flukonazolem i amiodaronem).

Flukonazol w dawce 400 mg na dobę, umiarkowany podwójny inhibitor CYP3A4 i CYP2C9, może zwiększać ekspozycję na macytentan około 3,8-krotnie, co stwierdzono na podstawie modelowania farmakokinetyki opartej na fizjologii (ang. *physiologically-based pharmacokinetic*, PBPK). Nie stwierdzono jednak istotnej klinicznie zmiany ekspozycji na aktywny metabolit macytentanu. Należy wziąć pod uwagę niepewność takiego modelowania.

Jednoczesne stosowanie umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 z umiarkowanymi inhibitorami CYP2C9
Umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. cyprofloksacyna, cyklosporyna, diltiazem, erytromycyna, werapamil) i umiarkowane inhibitory CYP2C9 (np. mikonazol i piperyna) należy podawać z zachowaniem ostrożności w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Yuvanci.

Jednoczesne stosowanie umiarkowanych inhibitorów CYP3A
Cyklosporyna A (100 mg dwa razy na dobę), będąca jednocześnie inhibitorem CYP3A4 i OATP, nie zmieniała w stanie stacjonarnym ekspozycji na macytentan i jego aktywny metabolit w stopniu istotnym klinicznie w badaniach *in vivo.*

Wpływ produktu leczniczego Yuvanci na inne produkty lecznicze

Doustne tabletki antykoncepcyjne
W badaniach *in vivo* macytentan w dawce 10 mg raz na dobę nie wpływał na farmakokinetykę doustnego środka antykoncepcyjnego (noretysteronu w dawce 1 mg i etynyloestradiolu w dawce 35 µg). W stanie stacjonarnym tadalafil (40 mg raz na dobę) zwiększał ekspozycję na etynyloestradiol (AUC) o 26% i C_{max} o 70% w porównaniu z doustnym środkiem antykoncepcyjnym podawanym z placebo. Nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu tadalafilu na lewonorgestrel, co wskazuje, że działanie na etynyloestradiol wynika z hamowania siarczanowania jelitowego przez tadalafil.

Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest niepewne, jednak stosowanie skutecznej antykoncepcji przez osoby przyjmujące produkt leczniczy Yuvanci jest obowiązkowe (patrz punkt 4.6).

Terbutalina
Podobnego wzrostu AUC i C_{max} obserwowanego w przypadku etynyloestradiolu można oczekiwać po doustnym podaniu terbutaliny, prawdopodobnie z powodu hamowania siarczanowania jelitowego przez tadalafil. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest niepewne.

Substraty CYP1A2 (np. teofilina)
Podczas podawania tadalafilu w dawce 10 mg z teofiliną (nieselektywnym inhibitorem fosfodiesterazy) nie wystąpiła interakcja farmakokinetyczna. Jedynym działaniem farmakodynamicznym był niewielki (3,5 uderzeń na minutę) wzrost częstości akcji serca.

Substraty CYP2C9 (np. R-warfaryna)
Macytentan podawany w wielokrotnych dawkach 10 mg raz na dobę nie miał wpływu na ekspozycję na S-warfarynę (substrat CYP2C9) lub R-warfarynę (substrat CYP3A4) po podaniu pojedynczej dawki 25 mg warfaryny. Macytentan nie wpływał na farmakodynamiczne oddziaływanie warfaryny na międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR). Warfaryna nie miała wpływu na farmakokinetykę macytentanu i jego aktywnego metabolitu. Tadalafil (10 i 20 mg) nie miał klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję (AUC) na S-warfarynę lub R-warfarynę, ani nie wpływał na zmiany czasu protrombinowego wywołane przez warfarynę i nie nasilał wydłużenia czasu krwawienia wywołanego przez kwas acetylosalicylowy.

Substraty glikoproteiny P (np. digoksyna)
Tadalafil (40 mg raz na dobę) nie miał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę digoksyny (substratu P-gp).

Leki będące substratami białka oporności raka piersi (BCRP):
W badaniach *in vivo* macytentan w dawce 10 mg raz na dobę nie wpływał na farmakokinetykę leków będących substratami BCRP (riocyguat w dawce 1 mg; rozuwastatyna w dawce 10 mg).

Interakcje farmakodynamiczne

Azotany

W badaniach klinicznych wykazano, że tadalafil (5, 10 i 20 mg) nasila hipotensyjne działanie azotanów. Interakcja ta utrzymywała się przez ponad 24 godziny i nie była już wykrywalna po upływie 48 godzin od podania ostatniej dawki tadalafilu. Z tego względu podawanie produktu leczniczego Yuvanci pacjentom stosującym jakiekolwiek formy azotanów organicznych, takich jak: nitrogliceryna, izosorbid i azotan amylu, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Riocyguat

W badaniach klinicznych wykazano, że riocyguat nasila hipotensyjne działanie inhibitorów PDE5. Nie było dowodów na korzystne działanie kliniczne tego skojarzenia w badanej populacji. Jednoczesne stosowanie riocyguatu z inhibitorami PDE5, w tym z tadalafilem, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Leki przeciwnadciśnieniowe (w tym anatagoniści kanału wapniowego)

Jednoczesne stosowanie doksazosyny (w dawkach 4 i 8 mg na dobę) i tadalafilu (w dawce 5 mg na dobę i 20 mg w pojedynczej dawce) znacząco nasila działanie alfa-adrenolityku obniżające ciśnienie tętnicze. Działanie to utrzymuje się przez co najmniej dwanaście godzin i może być objawowe, włącznie z omdleniami. Dlatego nie zaleca się stosowania tego skojarzenia.
W badaniach interakcji, przeprowadzonych na ograniczonej liczbie zdrowych ochotników, nie odnotowano takich działań w przypadku alfuzosyny lub tamsulozyny.

U pacjentów otrzymujących jednocześnie przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze, tadalafil w dawce 20 mg może powodować obniżenie ciśnienia tętniczego, które (z wyjątkiem doksazosyny - patrz wyżej) jest na ogół niewielkie i prawdopodobnie nie ma znaczenia klinicznego.

Alkohol

Jednoczesne podawanie z tadalafilem (10 mg lub 20 mg) nie miało wpływu na stężenie alkoholu. Ponadto nie zaobserwowano zmian stężenia tadalafilu po jednoczesnym podaniu z alkoholem. Tadalafil (20 mg) nie nasilał średniego spadku ciśnienia tętniczego wywołanego przez alkohol (0,7 g/kg lub około 180 ml 40% alkoholu [wódki] u mężczyzny o masie ciała 80 kg), ale u niektórych osób obserwowano zawroty głowy i niedociśnienie ortostatyczne. Pacjenci powinni być świadomi tych potencjalnych działań niepożądanych. Tadalafil (10 mg) nie nasilał wpływu alkoholu na funkcje poznawcze.

Prostacyklina i jej analogi takie jak epoprostenol lub iloprost

Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Yuvanci w skojarzeniu z prostacykliną lub jej analogami w kontrolowanych badaniach klinicznych. Dlatego zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania.

Leczenie zaburzeń erekcji

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności skojarzenia tadalafilu z innymi inhibitorami PDE5 lub innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji. Pacjentów należy poinformować, aby nie przyjmowali produktu leczniczego Yuvanci z tymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Leczenie produktem leczniczym Yuvanci należy rozpoczynać u kobiet w wieku rozrodczym wyłącznie po potwierdzeniu braku ciąży, udzieleniu odpowiednich zaleceń dotyczących antykoncepcji i stosowaniu skutecznej antykoncepcji (patrz punkty 4.3 i 4.4). Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę przez 1 miesiąc po odstawieniu produktu leczniczego Yuvanci. Zaleca się wykonywanie comiesięcznych testów ciążowych podczas leczenia produktem leczniczym Yuvanci, aby umożliwić wczesne wykrycie ciąży.

Produkt leczniczy Yuvanci jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji (patrz punkt 4.3).

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Yuvanci u kobiet w ciąży.

Nie ma danych dotyczących stosowania macytentanu u kobiet w ciąży. Badania macytentanu na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nadal nieznane.

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania tadalafilu u kobiet w ciąży.

Stosowanie produktu leczniczego Yuvanci jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy substancje czynne produktu leczniczego Yuvanci przenikają do mleka ludzkiego. Dostępne dane farmakodynamiczne/toksykologiczne dotyczące zwierząt wykazały przenikanie macytentanu do mleka. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

Stosowanie produktu leczniczego Yuvanci jest przeciwwskazane w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność mężczyzn

Po leczeniu macytentanem u samców zwierząt obserwowano zanik kanalików jąder (patrz punkt 5.3). U pacjentów przyjmujących leki z grupy ERA obserwowano zmniejszenie liczby plemników. Macytentan, podobnie jak inne ERA, może mieć niekorzystny wpływ na spermatogenezę u mężczyzn.

Dwa badania kliniczne tadalafilu nie wykazały zaburzenia płodności u ludzi, chociaż u niektórych mężczyzn zaobserwowano zmniejszenie liczby plemników w nasieniu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Yuvanci ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Mogą jednak wystąpić działania niepożądane (np. ból głowy, niedociśnienie), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn (patrz punkt 4.8). Pacjenci powinni być świadomi swojej reakcji na produkt leczniczy Yuvanci przed przystąpieniem do prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (występującymi u pacjentów leczonych produktem leczniczym Yuvanci) w zbiorczych danych z badań z podwójnie zaślepioną próbą/otwartą próbą A DUE były niedokrwistość/spadek stężenia hemoglobiny (24,9%), obrzęk/zatrzymanie płynów (18,4%) i ból głowy (15,1%). Na podstawie zidentyfikowanych terminów, dotyczących działań niepożądanych dla produktu Yuvanci, macytentanu i tadalafilu, najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi, występującymi podczas leczenia w łącznym okresie podwójnie ślepej próby i otwartej próby, były zapalenie oskrzeli zgłaszane u 3 (1,6%) pacjentów, niedokrwistość, i kołatanie serca, oba zgłoszone u 2 pacjentów (1,1%), migrena, niedociśnienie, krwawienie międzymiesiączkowe, obrzęk/zatrzymanie płynów i grypa, każde zgłoszone u 1 pacjenta (0,5%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Przedstawiony poniżej profil bezpieczeństwa opiera się na danych dotyczących produktu leczniczego Yuvanci oraz znanym profilu bezpieczeństwa poszczególnych składników macytentanu i tadalafilu.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Yuvanci uzyskano z podwójnie zaślepionego, czynnie kontrolowanego badania klinicznego fazy 3. (A DUE) i otwartego rozszerzenia u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Całkowita liczba pacjentów otrzymujących produkt Yuvanci wynosiła 185 osób, a mediana ekspozycji na produkt Yuvanci wynosiła 105,1 tygodni.

Znane działania niepożądane macytentanu i tadalafilu, które nie zostały zaobserwowane w badaniu A DUE, zostały uwzględnione w Tabeli 1. na podstawie druków informacyjnych poszczególnych składników macytentanu i tadalafilu.

Działania niepożądane są wymienione według kategorii układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W ramach każdej grupy częstości działania niepożądane przedstawiono w kolejności malejącej ciężkości.

Tabela 1: Działania niepożądane u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym leczonych produktem leczniczym Yuvanci, macytentanem i (lub) tadalafilem

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość[a]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie oskrzeli[b]	Bardzo często
	grypa	Często
	zakażenie układu moczowego	Często
	zakażenie górnych dróg oddechowych	Często
	zapalenie gardła[b]	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość/spadek stężenia hemoglobiny[c]	Bardzo często
	leukopenia	Często
	małopłytkowość[a]	Często
Zaburzenia immunologiczne	nadwrażliwość[a] (w tym świąd[d])	Często
	obrzęk naczynioruchowy[a]	Często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	Bardzo często
	omdlenia	Często
	migrena[a]	Często
	drgawki[e]	Niezbyt często
	przemijająca niepamięć[e]	Niezbyt często
	udar[e] (w tym zdarzenia krwotoczne)	Nieznana[f]
Zaburzenia oka	niewyraźne widzenie	Często
	nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION)[e]	Nieznana[f]
	niedrożność naczyń siatkówki[e]	Nieznana[f]
	wada pola widzenia[e]	Nieznana[f]
	centralna surowicza chorioretinopatia[e]	Nieznana[f]
Zaburzenia ucha i błędnika	szumy uszne[e]	Niezbyt często
	nagła utrata słuchu[e]	Nieznana[f]
Zaburzenia serca	kołatanie serca	Często
	tachykardia[a]	Często
	nagła śmierć sercowa[e]	Niezbyt często
	zawał mięśnia sercowego[e]	Nieznana[f]
	niestabilna dławica piersiowa[e]	Nieznana[f]
	arytmia komorowa[e]	Nieznana[f]
Zaburzenia naczyniowe	zaczerwienienie[a,g]	Bardzo często
	niedociśnienie	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	zapalenie błony śluzowej nosa i gardła[a] (w tym przekrwienie błony śluzowej nosa, przekrwienie zatok i nieżyt nosa)	Bardzo często
	krwawienie z nosa	Często
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	nudności[a]	Bardzo często
	dyspepsja[a]	Bardzo często
	dyskomfort w jamie brzusznej[a]	Bardzo często
	ból brzucha[a]	Bardzo często
	wymioty	Często
	choroba refluksowa przełyku	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększona aktywność aminotransferaz	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	Często
	pokrzywka[e]	Niezbyt często
	nadmierna potliwość[e]	Niezbyt często
	zespół Stevensa-Johnsona[e]	Nieznana[f]

	złuszczające zapalenie skóry[e]	Nieznana[f]
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	ból mięśni[a]	Bardzo często
	ból pleców[a]	Bardzo często
	ból kończyn[a]	Bardzo często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	krwiomocz[e]	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zwiększone krwawienie z macicy[h]	Często
	priapizm[e]	Niezbyt często
	krwotok z prącia[e]	Niezbyt często
	hematospermia[e]	Niezbyt często
	przedłużona erekcja[e]	Nieznana[f]
	obrzęk[i]	Bardzo często
	zatrzymanie płynów[i]	Bardzo często
	obrzęk twarzy	Często
	ból w klatce piersiowej	Często

[a] Jeśli to samo działanie niepożądane zaobserwowano w przypadku więcej niż jednego produktu leczniczego (tj. macytentan, tadalafil i Yuvanci), przedstawiono kategorię reprezentującą najwyższą częstość.

[b] Nie zaobserwowano w przypadku stosowania produktu leczniczego Yuvanci w badaniu z podwójnie ślepą próbą, ale zgłaszano w przypadku monoterapii macytentanem.

[c] Obejmuje niedokrwistość, niedokrwistość z niedoboru żelaza, niedokrwistość w przebiegu chorób przewlekłych, obniżone stężenie hemoglobiny, niedokrwistość normochromiczną, pancytopenię, niedokrwistość spowodowaną utratą krwi i zwłóknienie szpiku.

[d] Świąd obserwowano niezbyt często w przypadku stosowania macytentanu.

[e] Nie zaobserwowano w przypadku stosowania produktu leczniczego Yuvanci w badaniach z podwójnie ślepą próbą, ale zgłaszano w przypadku monoterapii tadalafilem.

[f] Zdarzenia niezgłoszone w badaniach rejestracyjnych, których częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych. Działania niepożądane uwzględnione w tabeli jako wynik danych z badań po wprowadzeniu do obrotu lub badań klinicznych dotyczących stosowania tadalafilu w leczeniu zaburzeń erekcji.

[g] Obejmuje zaczerwienienie, zwł. twarzy i uderzenia gorąca.

[h] Obejmuje obfite krwawienie miesiączkowe, krwawienie międzymiesiączkowe, krwotok miesiączkowy i krwotok z pochwy. Częstość na podstawie ekspozycji u kobiet.

[i] Obejmuje obrzęk obwodowy, obrzęk uogólniony, obrzęk, obrzęk szpiku kostnego, zatrzymanie płynów, obrzęk stawów, obrzęk, hiperwolemię i wysięk osierdziowy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Niedociśnienie

Niedociśnienie było związane ze stosowaniem ERA, w tym macytentanu. W okresie podwójnie zaślepionej próby badania A DUE produktu leczniczego Yuvanci u pacjentów z PAH, częstość występowania niedociśnienia wynosiła 7,5% w ramieniu Yuvanci; nie odnotowano przypadków niedociśnienia w ramionach monoterapii macytentanem i tadalafilem. Częstość występowania niedociśnienia w przypadku produktu Yuvanci zbiorczo z faz z podwójnie ślepą próbą/otwartą próbą wynosiła 6,5%.

W badaniu SERAPHIN, długoterminowym badaniu macytentanu z podwójnie zaślepioną próbą u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, niedociśnienie zgłaszano odpowiednio, u 7,0% i 4,4% pacjentów, w ramionach otrzymujących macytentan w dawce 10 mg w monoterapii i placebo.

Obrzęk/zastój płynów

Obrzęk/zastój płynów były związane ze stosowaniem ERA, w tym macytentanu. W podwójnie zaślepionym okresie badania A DUE produktu leczniczego Yuvanci u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym częstość występowania obrzęków/zastoju płynów wynosiła odpowiednio, 20,6%, 14,3% i 15,9%, w ramieniu Yuvanci, macytentanu i tadalafilu. Częstość występowania obrzęków/zatrzymania płynów w przypadku produktu Yuvanci zbiorczo z faz z podwójnie ślepą próbą/otwartą próbą wynosiła 18,4%.

W badaniu SERAPHIN częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z obrzękiem, w ramionach otrzymujących macytentan 10 mg w monoterapii i placebo, wynosiła odpowiednio, 21,9% i 20,5%.

Nieprawidłowości laboratoryjne

Aminotransferazy wątrobowe
W okresie podwójnie ślepej próby badania A DUE z zastosowaniem produktu Yuvanci u pacjentów z PAH częstość występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz ≥3 × GGN wynosiła 1,0% i 4,5% odpowiednio, w ramionach produktu Yuvanci i tadalafilu. W ramieniu z macytentanem nie odnotowano zwiększenia aktywności aminotransferaz ≥3 × GGN. Częstość występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz ≥ 3 × GGN wynosiła 3,4%, a częstość występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz ≥ 8 × GGN wynosiła 1,1% dla produktu Yuvanci zbiorczo z faz z podwójnie ślepą próbą/otwartą próbą.

W badaniu SERAPHIN częstość występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz (AlAT/AspAT) > 3 × GGN wynosiła 3,4% w przypadku monoterapii macytentanem 10 mg i 4,5% w przypadku placebo. Podwyższona aktywność > 5 × GGN wystąpiła u 2,5% pacjentów otrzymujących macytentan 10 mg w monoterapii w porównaniu do 2% pacjentów otrzymujących placebo.

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i niedokrwistość
W okresie podwójnie zaślepionej próby badania A DUE produktu leczniczego Yuvanci u pacjentów z PAH częstość występowania niedokrwistości wynosiła odpowiednio, 18,7%, 2,9% i 2,3%, w ramieniu Yuvanci, macytentanu i tadalafilu. Średni spadek stężenia hemoglobiny od wartości wyjściowej w 16. tygodniu był większy w przypadku produktu Yuvanci w porównaniu z macytentanem i tadalafilem: 0,87 mmol/l (1,39 g/dl), 0,42 mmol/l (0,68 g/dl) i 0,05 mmol/l (0,08 g/dl) odpowiednio, w ramionach produktu Yuvanci, macytentanu i tadalafilu. Łącznie w podwójnie ślepej/otwartej fazie badania leczenie produktem Yuvanci wiązało się ze spadkiem średniego stężenia hemoglobiny o 0,49 mmol/l (0,79 g/dl) od wartości wyjściowej do 120. tygodnia (80 pacjentów).

W badaniu SERAPHIN monoterapia macytentanem w dawce 10 mg wiązała się ze średnim spadkiem stężenia hemoglobiny o 0,69 mmol/l (1 g/dl) w porównaniu z placebo.

Białe krwinki
W badaniu A DUE z podwójnie ślepą próbą, w którym stosowano produkt Yuvanci u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, średni spadek liczby leukocytów w 16. tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej był większy w grupie otrzymującej Yuvanci w porównaniu z macytentanem i tadalafilem: $1,4 \times 10^9$/l w grupie Yuvanci i $0,5 \times 10^9$/l w ramionach macytentanu i tadalafilu. W połączonej fazie badania, prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby i otwartej próby, leczenie produktem Yuvanci wiązało się ze zmniejszeniem średniej liczby leukocytów o $1,7 \times 10^9$/l od wartości początkowej do 120. tygodnia (80 pacjentów).

W badaniu SERAPHIN monoterapia macytentanem w dawce 10 mg wiązała się ze spadkiem średniej liczby leukocytów w stosunku do wartości wyjściowej o $0,7 \times 10^9$ /l w porównaniu z brakiem zmian u pacjentów otrzymujących placebo.

Płytki krwi
W okresie z podwójnie zaślepionej próbie badania produktu leczniczego Yuvanci u pacjentów z PAH, średnie zmniejszenie liczby płytek krwi od wartości wyjściowych w ramieniu produktu Yuvanci w 16. tygodniu wyniosło $16,2 \times 10^9$/l w porównaniu z $19,3 \times 10^9$/l i $5,6 \times 10^9$/l odpowiednio, w ramionach macytentanu i tadalafilu. Łącznie w podwójnie zaślepionej/otwartej fazie badania leczenie produktem Yuvanci wiązało się ze spadkiem średniej liczby płytek krwi o $23,3 \times 10^9$/l od wartości wyjściowej do 120. tygodnia (78 pacjentów).

W badaniu SERAPHIN monoterapia macytentanem w dawce 10 mg wiązała się ze spadkiem średniej liczby płytek krwi w stosunku do wartości wyjściowej o 17 × 10^9/l, w porównaniu ze średnim spadkiem o 11 × 10^9/l odpowiednio, u pacjentów otrzymujących placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Macytentan podawano zdrowym osobom w pojedynczej dawce do 600 mg. Obserwowano działania niepożądane w postaci bólu głowy, nudności i wymiotów. Tadalafil był podawany zdrowym osobom w pojedynczej dawce do 500 mg. Działania niepożądane były podobne do tych obserwowanych po zastosowaniu niższych dawek. Na podstawie danych dotyczących poszczególnych składników jest mało prawdopodobne, aby dializa była skuteczna. W przypadku przedawkowania należy zastosować standardowe środki wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnadciśnieniowe, leki przeciwnadciśnieniowe stosowane w tętniczym nadciśnieniu płucnym kod ATC: C02KX54.

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Yuvanci to terapia skojarzona w postaci pojedynczej tabletki, która zawiera dwa doustne składniki o różnych mechanizmach działania w celu leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego: macytentan, antagonistę receptora endoteliny (ERA) i tadalafil, inhibitor fosfodiesterazy 5 (PDE5).

Macytentan, po podaniu doustnym, jest aktywnym, silnym antagonistą receptora endoteliny (ET), działającym zarówno na receptory ET_A, jak i ET_B i około 100-krotnie bardziej selektywnym dla ET_A w porównaniu z ET_B *in vitro*. Macytentan wykazuje wysokie powinowactwo i trwałe zajęcie receptorów ET w ludzkich komórkach mięśni gładkich tętnic płucnych. ET-1 i jej receptory (ET_A i ET_B) pośredniczą w różnych działaniach, takich jak: zwężenie naczyń krwionośnych, zwłóknienie, proliferacja, przerost i stan zapalny. W stanach chorobowych, takich jak PAH, lokalny układ ET jest pobudzony i bierze udział w przeroście naczyń krwionośnych i uszkodzeniu narządów.

Tadalafil jest silnym i selektywnym inhibitorem PDE5, enzymu odpowiedzialnego za rozkład cyklicznego monofosforanu guanozyny (cGMP). Tętnicze nadciśnienie płucne jest związane z zaburzonym uwalnianiem tlenku azotu przez śródbłonek naczyniowy i wynikającym z tego zmniejszeniem stężenia cGMP w mięśniach gładkich naczyń płucnych. PDE5 jest dominującą fosfodiesterazą w naczyniach płucnych. Zahamowanie PDE5 przez tadalafil zwiększa stężenie cGMP, powodując rozluźnienie komórek mięśni gładkich naczyń płucnych i rozszerzenie naczyń płucnych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Skuteczność produktu leczniczego Yuvanci wykazano w międzynarodowym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, adaptacyjnym, randomizowanym badaniu z aktywną kontrolą, w grupach równoległych (A DUE) z udziałem 187 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (WHO FC II-III). Badanie miało na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Yuvanci z monoterapią macytentanem lub tadalafilem. Pacjenci z naczyniowym oporem płucnym (ang. *pulmonary vascular resistance*, PVR) wynoszącym co najmniej 240 dyn×s/cm^5 zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej Yuvanci (macytentan 10 mg i tadalafil 40 mg) (n=108), 10 mg macytentanu w monoterapii (n=35) lub 40 mg tadalafilu w monoterapii (n=44), raz na dobę.

Pacjenci, którzy nie otrzymywali terapeutycznej dawki PDE-5i na początku badania, mieli 1-tygodniowy okres zwiększania dawki macytentanu 10 mg i tadalafilu 20 mg.

Pacjenci, którzy otrzymali leczenie w okresie podwójnie zaślepionej próby (n=186) byli albo nieleczeni (52,7%) żadną monoterapią specyficzną dla PAH, albo przyjmowali ERA (17,2%) lub PDE5i (30,1%). Pacjenci włączeni do badania mieli idiopatyczne PAH (50,5%), dziedziczne PAH (4,8%), PAH związane z chorobą tkanki łącznej (34,9%) lub PAH związane z wrodzoną wadą serca (3,2%). Średni wiek wynosił 50,2 lat (zakres 18-80), 20,4% pacjentów było w wieku ≥65 lat, 22% stanowili mężczyźni, a 61,8% było rasy białej. W momencie włączenia do badania 51,1% pacjentów miało FC II wg WHO, a 48,9% FC III wg WHO.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była zmiana PVR wyrażona jako stosunek tygodnia 16. do wartości wyjściowej u pacjentów z PAH, dla porównania produktu leczniczego Yuvanci z poszczególnymi monoterapiami.

Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym była zmiana średniego dystansu 6-minutowego marszu (ang. *6-minute walk distance*, 6MWD) od wartości wyjściowej do 16. tygodnia terapii u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym, w celu porównania produktu leczniczego Yuvanci z poszczególnymi monoterapiami.

Hemodynamika

Leczenie produktem Yuvanci skutkowało statystycznie istotnym efektem wynoszącym 0,71 (95% CI 0,61, 0,82, p < 0,0001), co oznacza zmniejszenie PVR o 29% w porównaniu z macytentanem, oraz wynoszącym 0,72 (95% CI 0,64, 0,80, p < 0,0001), co oznacza zmniejszenie PVR o 28% w porównaniu z tadalafilem (tabela 2). Stałą skuteczność produktu leczniczego Yuvanci w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego zaobserwowano w podgrupach wiekowych, płciowych, rasowych i wyjściowych WHO FC. Ponadto, spójną skuteczność zaobserwowano u pacjentów, którzy nie byli leczeni lub byli wcześniej narażeni na działanie ERA lub PDE5i.

Tabela 2: Zmiana PVR od wartości wyjściowej do 16. tygodnia leczenia

	Brak leczenia i wcześniejsze leczenie ERA		Brak leczenia i wcześniejsze leczenie PDE-5i	
	Macytentan (n=35)	Yuvanci (n=70)	Tadalafil (n=44)	Yuvanci (n=86)
Wyjściowy średni PVR (95% CI)	816 (683; 949)	834 (687; 982)	802 (639; 965)	885 (749; 1020)
Zmniejszenie średniego PVR w 16. tygodniu (dyn×s/cm^5) (95% CI)	-162 (-242; -82)	-371 (-471; -270)	-181 (-251; -111)	-385 (-468; -301)
Średnia geometryczna PVR (tydzień 16./ wartość wyjściowa) (95% CI)	0,77 (0,69; 0,87)	0,55 (0,50; 0,60)	0,78 (0,72; 0,84)	0,56 (0,52; 0,60)

Średnie geometryczne współczynniki (95% CI)		0,71 (0,61; 0,82)		0,72 (0,64; 0,80)
2-stronna wartość p		<0,0001		<0,0001

PVR = naczyniowy opór płucny; CI = przedziały ufności; n = liczba pacjentów.

Zdolność wysiłkowa

Zaobserwowano liczbowy wzrost 6MWD dla produktu leczniczego Yuvanci w porównaniu z macytentanem lub tadalafilem (tabela 3).

Tabela 3: Zmiana średniej 6MWD od wartości wyjściowej do 16. tygodnia leczenia

	Brak leczenia i wcześniejsze leczenie Leczenie ERA		Brak leczenia i wcześniejsze leczenie Leczenie PDE-5i	
	Macytentan (n=35)	Yuvanci (n=70)	Tadalafil (n=44)	Yuvanci (n=86)
Średnia wartość wyjściowa (95% CI)	347 (318; 377)	354 (330; 379)	362 (341; 383)	351 (330; 372)
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 16. tygodniu (m) średnia (95% CI)	39 (15; 62)	53 (32; 74)	16 (3; 29)	43 (27; 60)
Średnie różnice (95% CI)		16 (-17; 49)		25 (-0,9; 52)
2-stronna wartość p		0,38		0,06

CI = przedziały ufności; 6MWD) 6-minutowy dystans marszu; n = liczba pacjentów

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedkładania wyników badań produktu leczniczego Yuvanci we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w PAH (patrz punkt 4.2 w celu uzyskania informacji na temat stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Biodostępność macytentanu i tadalafilu podawanych w postaci produktu leczniczego Yuvanci była porównywalna z biodostępnością macytentanu w dawce 10 mg i tadalafilu w dawce 40 mg podawanych osobno; biorównoważność ustalono po podaniu pojedynczej dawki zdrowym ochotnikom. Biorównoważność leku Yuvanci (10 mg macytentanu/20 mg tadalafilu) ustalono również dla poszczególnych składników macytentanu 10 mg i tadalafilu 20 mg.

Wchłanianie

Po podaniu tabletki Yuvanci (10 mg macytentanu/40 mg tadalafilu) zdrowym ochotnikom z posiłkiem wysokotłuszczowym, nie zaobserwowano wpływu pokarmu na farmakokinetykę macytentanu, a AUC dla tadalafilu pozostało niezmienione, podczas gdy C_{max} wzrosło o 45%. Ten wzrost C_{max} tadalafilu nie jest uważany za istotny klinicznie.

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce macytentanu 10 mg i tadalafilu 20 mg po podaniu tabletki Yuvanci (macytentan 10 mg i tadalafil 20 mg) zdrowym ochotnikom po wysokotłuszczowym, wysokokalorycznym posiłku.

Macytentan

Maksymalne stężenie macytentanu w osoczu osiągane jest po około 9 godzinach od podania.

Tadalafil

Tadalafil jest łatwo wchłaniany po podaniu doustnym, a średnie maksymalne obserwowane stężenie w osoczu (C_{max}) jest osiągane po około 2 godzinach od podania. Bezwzględna biodostępność tadalafilu po podaniu doustnym nie została określona.

Dystrybucja

Macytentan

Macytentan i jego aktywny metabolit, aprocytentan, wiążą się w wysokim stopniu z białkami osocza (>99%), głównie z albuminami i w mniejszym stopniu z alfa1-kwaśną glikoproteiną. Macytentan i jego aktywny metabolit, aprocytentan, są dobrze dystrybuowane do tkanek, na co wskazuje pozorna objętość dystrybucji (Vss/F) wynosząca około 50 l i 40 l odpowiednio, dla macytentanu i aprocytentanu.

Tadalafil

Średnia objętość dystrybucji wynosi około 77 l, co wskazuje, że tadalafil jest dystrybuowany do tkanek. W stężeniach terapeutycznych 94% tadalafilu w osoczu wiąże się z białkami. Zaburzenia czynności nerek nie wpływają na wiązanie z białkami.
Mniej niż 0,0005% podanej dawki pojawiło się w nasieniu zdrowych ochotników.

Metabolizm

Macytentan

Macytentan ma cztery podstawowe szlaki metaboliczne. W wyniku oksydacyjnej depropylacji sulfamidu powstaje aktywny farmakologicznie metabolit aprocytentan. Reakcja ta jest zależna od układu cytochromu P450 (CYP), głównie CYP3A4 (około 99%) z niewielkim udziałem CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19. Aktywny metabolit krąży w ludzkim osoczu i może przyczyniać się do działania farmakologicznego. Inne szlaki metaboliczne dają produkty bez aktywności farmakologicznej. W przypadku tych szlaków CYP2C9 odgrywa dominującą rolę z niewielkim udziałem CYP2C8, CYP2C19 i CYP3A4.

Tadalafil

Tadalafil jest metabolizowany głównie przez izoformę CYP3A4. Głównym krążącym metabolitem jest glukuronid metylokatecholu. Metabolit ten jest co najmniej 13 000 razy słabszy w działaniu na PDE5 niż tadalafil. W związku z tym nie oczekuje się, że będzie on klinicznie aktywny przy obserwowanych stężeniach metabolitu.

Eliminacja

Macytentan

Stężenia macytentanu i jego aktywnego metabolitu w osoczu zmniejszają się powoli, z pozornym okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym odpowiednio, około 16 godzin i 48 godzin. Macytentan jest wydalany dopiero po intensywnym metabolizmie. Główną drogą wydalania jest mocz, z którym jest wydalane około 50% dawki.

Tadalafil

Średni klirens tadalafilu po podaniu doustnym wynosi 3,4 l/h, a średni okres półtrwania u zdrowych osób wynosi 24 godziny.

Tadalafil jest wydalany głównie w postaci nieaktywnych metabolitów, głównie z kałem (około 61% dawki) i w mniejszym stopniu z moczem (około 36% dawki).

Liniowość/nieliniowość

Macytentan

Po podaniu wielokrotnym farmakokinetyka macytentanu jest proporcjonalna do dawki do 30 mg włącznie.

Tadalafil

W zakresie dawek od 2,5 do 20 mg ekspozycja na tadalafil (AUC) wzrasta proporcjonalnie do dawki u zdrowych ochotników. W zakresie dawek od 20 mg do 40 mg obserwuje się mniej niż proporcjonalny wzrost ekspozycji. Podczas stosowania tadalafilu w dawkach 20 mg i 40 mg raz na dobę, stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągane w ciągu 5 dni, a ekspozycja jest około 1,5-razy większa niż po podaniu pojedynczej dawki.

Badania interakcji farmakokinetycznych

W dawkach klinicznych macytentan i tadalafil nie mają znanego wpływu na izoformy CYP450 lub transportery.

Macytentan lub tadalafil jako substraty transporterów leków:

Macytentan nie jest substratem dla P- gp/MDR-1. Macytentan i jego aktywny metabolit nie są istotnymi substratami OATP1B1 i OATP1B3, ale dostają się do wątroby na drodze dyfuzji biernej. Tadalafil jest substratem P-gp.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego Yuvanci u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ekspozycja na macytentan i jego aktywny metabolit była zwiększona odpowiednio, 1,3- i -1,6-krotnie. Zwiększenie to nie jest uważane za istotne klinicznie w przypadku monoterapii macytentanem.

W badaniach farmakologii klinicznej z zastosowaniem pojedynczej dawki tadalafilu (od 5 do 20 mg), ekspozycja na tadalafil (AUC) w przybliżeniu podwoiła się u osób z łagodnymi (klirens kreatyniny od 51 do 80 ml/min) lub umiarkowanymi (klirens kreatyniny od 31 do 50 ml/min) zaburzeniami czynności nerek oraz u osób ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializie. U pacjentów poddawanych hemodializie stężenie C_{max} było o 41% wyższe niż u zdrowych ochotników. Hemodializa w nieznacznym stopniu przyczynia się do eliminacji tadalafilu.

Produkt leczniczy Yuvanci nie jest zalecany u pacjentów poddawanych dializie lub u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) ze względu na zwiększoną ekspozycję na tadalafil (AUC), brak doświadczenia klinicznego i brak możliwości wpływania na klirens tadalafilu poprzez dializę (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego Yuvanci u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

U osób z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na macytentan była zmniejszona odpowiednio, o 21%, 34% i 6%, a w przypadku aktywnego metabolitu o 20%, 25% i 25%. Zmniejszenie to nie jest uważane za istotne klinicznie w przypadku monoterapii macytentanem.

Ekspozycja na tadalafil (AUC) u osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A i B wg Child-Pugh) jest porównywalna z ekspozycją u osób zdrowych po podaniu dawki 10 mg. Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania tadalafilu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C wg Child-Pugh). Nie ma dostępnych danych dotyczących podawania tadalafilu raz na dobę pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Ekspozycja na macytentan i jego aktywny metabolit u pacjentów z PAH była odpowiednio, około 1,2-krotnie i 1,3-krotnie większa niż u osób zdrowych.

Ekspozycja na tadalafil u pacjentów z PAH była 1,3 razy większa niż u osób zdrowych.
Różnice te nie są uważane za istotne klinicznie.

Nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę macytentanu i tadalafilu u osób w podeszłym wieku lub ze względu na rasę lub płeć.
U pacjentów z cukrzycą nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę tadalafilu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych z produktem leczniczym Yuvanci. Dane dotyczące toksyczności nieklinicznej opierają się na wynikach badań z zastosowaniem macytentanu i tadalafilu osobno.

Macytentan

Pogrubienie błony wewnętrznej tętnic wieńcowych zaobserwowano u psów przy 17-krotności ekspozycji u ludzi po 4 do 39 tygodniach leczenia. Ze względu na wrażliwość specyficzną dla gatunku i margines bezpieczeństwa, obserwacje te uważa się za nieistotne dla ludzi.

Macytentan nie wykazywał genotoksyczności w standardowym zestawie testów *in vitro* i *in vivo.*
Macytentan nie był fototoksyczny w warunkach *in vivo* po podaniu pojedynczej dawki przy narażeniu do 24 razy większym niż narażenie u ludzi.
Trwające 2 lata badania rakotwórczości nie wykazały potencjału rakotwórczego przy ekspozycjach u szczurów i myszy wynoszących odpowiednio, 18-krotność i 116-krotność ekspozycji człowieka.

Rozszerzenie kanalików jąder obserwowano w badaniach toksyczności przewlekłej u samców szczurów i psów z marginesami bezpieczeństwa wynoszącymi odpowiednio, 11,6 i 5,8. Rozszerzenie kanalików było w pełni odwracalne. Po 2 latach leczenia zaobserwowano zanik kanalików jąder u szczurów przy 4-krotnym narażeniu człowieka. Hipospermatogenezę zaobserwowano w badaniu rakotwórczości prowadzonym przez całe życie na szczurach oraz w badaniach toksyczności powtarzanych dawek u psów przy narażeniu zapewniającym marginesy bezpieczeństwa wynoszące 9,7 u szczurów i 23 u psów. Marginesy bezpieczeństwa dla płodności wynosiły 18 dla samców i 44 dla samic szczurów.

Macytentan wykazywał działanie teratogenne u królików i szczurów we wszystkich badanych dawkach. U obu gatunków wystąpiły zaburzenia układu sercowo-naczyniowego i zespolenia łuku żuchwy.

Podawanie macytentanu samicom szczurów od późnej ciąży do laktacji przy narażeniu matki 5-krotnie większym niż narażenie u człowieka powodowało zmniejszoną przeżywalność noworodków

i zaburzenia zdolności reprodukcyjnych potomstwa, które było narażone na macytentan w późnym okresie życia wewnątrzmacicznego i poprzez mleko w okresie ssania.

Podawanie młodym szczurom od 4. do 114. dnia po urodzeniu powodowało zmniejszenie przyrostu masy ciała, co prowadziło do wtórnego wpływu na rozwój (opóźnienie zstępowania jąder, odwracalne zmniejszenie długości kości długich, wydłużenie cyklu rujowego). Zwiększoną utratę przed i po implantacji, zmniejszoną średnią liczbę potomstwa oraz zmniejszoną masę jąder i najądrzy zaobserwowano przy narażeniu 7-krotnie większym niż u ludzi. Zanik kanalików jąder oraz wpływ na zmienne reprodukcyjne i morfologię plemników odnotowano przy narażeniu 3,8 razy większym niż narażenie u człowieka.

Tadalafil

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Hydroksypropyloceluloza
Niskopodstawiona hydroksypropyloceluloza (E463a)
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian (E470b)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460i)
Polisorbat 80 (E433)
Powidon (E1201)
Karboksymetyloskrobia sodowa
Sodu laurylosiarczan

Yuvanci 10 mg/20 mg otoczka

Hypromeloza
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Laktoza jednowodna
Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna (E1518)

Yuvanci 10 mg/40 mg otoczka

Hypromeloza
Laktoza jednowodna
Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek (E171)
Triacetyna (E1518)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane Yuvanci 10 mg/20 mg

30 × 1 tabletka powlekana w aluminiowych perforowanych blistrach jednodawkowych, ze zintegrowanym środkiem osuszającym. Warstwa stykająca się z produktem to warstwa polietylenowa bez środka osuszającego.

Yuvanci 10 mg/40 mg tabletki powlekane

30 × 1 tabletka powlekana w aluminiowych perforowanych blistrach jednodawkowych, ze zintegrowanym środkiem osuszającym. Warstwa stykająca się z produktem to warstwa polietylenowa bez środka osuszającego.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 września 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.05.2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu