

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Yuvanci 10 mg/20 mg filmovertrukne tabletter

Yuvanci 10 mg/40 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Yuvanci 10 mg/20 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg macitentan og 20 mg tadalafil.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg macitentan og 40 mg tadalafil.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver 10 mg/20 mg filmovertrukket tablet indeholder ca. 147 mg lactose (som monohydrat).

Hver 10 mg/40 mg filmovertrukket tablet indeholder ca. 253 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet

Yuvanci 10 mg/20 mg filmovertrukne tabletter

Lyserøde, aflange, 13 mm × 6 mm filmovertrukne tabletter præget med "1020" på den ene side og "MT" på den anden side.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmovertrukne tabletter

Hvide til næsten hvide, aflange, 15 mm × 7 mm filmovertrukne tabletter præget med "1040" på den ene side og "MT" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Yuvanci er indiceret som substitutionsbehandling til langtidsbehandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) hos voksne patienter med WHO funktionsklasse (FC) II til III, som allerede er behandlet med kombinationen af macitentan og tadalafil givet samtidigt som separate tabletter.

4.2 Dosering og administration

Behandling må kun påbegyndes og skal monitoreres af en læge, som har erfaring inden for behandling af PAH.

Dosering

Den anbefalede dosis af Yuvanci er én tablet på 10 mg/40 mg indtaget oralt én gang dagligt.

- Til patienter, der i øjeblikket behandles med 10 mg macitentan og 40 mg tadalafil som separate tabletter, skal Yuvanci 10 mg/40 mg-tabletten anvendes
- Til patienter, der i øjeblikket behandles med 10 mg macitentan og 20 mg tadalafil som separate tabletter, skal Yuvanci 10 mg/20 mg-tabletten anvendes. Dosis kan øges til 10 mg/40 mg én gang om dagen baseret på tolerabilitet.

Yuvanci skal tages hver dag på cirka samme tidspunkt.

Glemte doser

Hvis patienten glemmer en dosis af Yuvanci, skal patienten tage den så hurtigt som muligt og derefter tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Patienten må ikke tage to doser på samme tid, hvis en dosis er glemt.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Brug af Yuvanci frarådes til patienter i dialyse eller patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min). Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Yuvanci er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion, med eller uden cirrose (Child-Pugh-klasse C), eller klinisk signifikant forhøjelse af leveraminotransferaser på over 3 gange den øvre normalgrænse ($> 3 \times \text{ULN}$) (se pkt. 4.3). Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A eller B) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Yuvancis sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år, er ikke undersøgt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til oral anvendelse.

De filmovertrukne tabletter kan ikke deles og skal synkes hele med vand, med eller uden mad. Indvirkningen af at brække tabletten over eller at knuse den blev ikke undersøgt.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for et eller begge af de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Akut myokardieinfarkt inden for de sidste 90 dage.
- Graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Kvinder i den fertile alder, der ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Amning (se pkt. 4.6).
- Patienter med svært nedsat leverfunktion, med eller uden cirrose (Child-Pugh-klasse C) (se pkt. 4.2 og 4.4).
- Leveraminotransferaseniveauer ved *baseline* (aspartataminotransferaser (ASAT) og/eller alaninaminotransferaser (ALAT) $> 3 \times \text{ULN}$) (se pkt. 4.2 og 4.4).
- Svær hypotension ($< 90/50$ mmHg).

- Samtidig administration af nitrater eller guanylatcyklasestimulatorer (såsom riociguat, se pkt. 4.5).
- Patienter med non-arteritisk anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) i anamnesen.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Leverfunktion

Forhøjelser af leveraminotransferaser (ASAT, ALAT) er blevet forbundet med PAH og med endotelinreceptorantagonister (ERA) (se pkt. 4.8). Yuvanci er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion, med eller uden cirrose (Child-Pugh-klasse C), eller forhøjelse af leveraminotransferaser på over 3 gange den øvre normalgrænse ($> 3 \times \text{ULN}$). Der skal indhentes leverenzymprøver inden påbegyndelse af behandling med Yuvanci (se pkt. 4.2 og 4.3).

Patienterne skal monitoreres for tegn på leverskade, og det anbefales at monitorere ALAT og ASAT en gang om måneden. Hvis der opstår vedvarende, uforklarlige, klinisk relevante forhøjelser af aminotransferaseniveauerne, eller hvis forhøjelser er ledsaget af en stigning i bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ eller af kliniske symptomer på leverskade (f.eks. ikterus), skal behandlingen med Yuvanci seponeres.

Det kan overvejes at genoptage behandlingen med Yuvanci, når leverenzymniveauerne igen ligger inden for normalområdet hos patienter, der ikke har haft kliniske symptomer på leverskade. Det anbefales at søge rådgivning hos en hepatolog.

Brug hos kvinder i den fertile alder

Behandling med Yuvanci må først indledes hos kvinder i den fertile alder, når graviditet er blevet udelukket, når der er givet tilstrækkelig rådgivning om kontraception, og hvis kvinden anvender sikker kontraception (se pkt. 4.3 og 4.6). Kvinder skal undgå graviditet i 1 måned efter seponering af Yuvanci. Det anbefales at foretage månedlige graviditetstest under behandlingen med Yuvanci, så eventuel graviditet kan konstateres så hurtigt som muligt.

Hæmoglobinkoncentration

Fald i hæmoglobinkoncentrationen er blevet forbundet med endotelinreceptorantagonister (ERA), herunder macitentan, (se pkt. 4.8). I placebokontrollerede studier var macitentan-relaterede fald i hæmoglobinkoncentrationen ikke progredierende, var stabiliseret efter de første 4-12 ugers behandling og forblev stabile under kronisk behandling. Der er rapporteret om tilfælde af anæmi, der krævede transfusion af blodlegemer, med macitentan og andre ERA'er. Det frarådes at påbegynde behandling med Yuvanci hos patienter med svær anæmi. Det anbefales at måle hæmoglobinkoncentrationerne før indledning af behandlingen med Yuvanci og at gentage sådanne målinger efter klinisk behov under behandlingen.

Pulmonal veno-okklusiv sygdom

Tilfælde af pulmonært ødem har været rapporteret i forbindelse med vasodilatatorer (især prostacykliner), når de anvendes til patienter med pulmonal veno-okklusiv sygdom. Som følge heraf skal der tages højde for muligheden for pulmonal veno-okklusiv sygdom, hvis der opstår tegn på pulmonært ødem, når Yuvanci administreres til patienter med PAH. Da der ikke er kliniske data om administration af Yuvanci til patienter med veno-okklusiv sygdom, frarådes administration af Yuvanci til disse patienter.

Syn

Problemer med synet, herunder central serøs chorioretinopati (CSCR) og tilfælde af NAION, er blevet rapporteret i forbindelse med indtagelse af tadalafil og andre PDE5-hæmmere. De fleste tilfælde af CSCR gik spontant over efter seponering af tadalafil. Med hensyn til NAION tyder analyser af observationsdata på en øget risiko for akut NAION hos mænd med erektil dysfunktion efter

eksponering for tadalafil eller andre PDE5-hæmmere. Alle patienter, der tager Yuvanci, skal informeres om, at de skal holde op med at tage Yuvanci i tilfælde af pludselig indtræden af problemer med synet, nedsat synsskarphed og/eller forvrængning af synsbilledet og omgående søge læge (se pkt. 4.3). Patienter med kendte arvelige degenerative retinale lidelser, herunder retinitis pigmentosa, var ikke inkluderet i de kliniske studier, og brug til disse patienter frarådes.

Nedsat hørelse eller pludseligt høretab

Tilfælde af pludseligt høretab er blevet rapporteret efter brug af tadalafil. Selvom andre risikofaktorer var til stede i nogle tilfælde (såsom alder, diabetes, hypertension, tidligere høretab og associerede bindevævssygdomme), skal patienterne rådes til omgående at søge læge i tilfælde af pludseligt nedsat hørelse eller tab af hørelse.

Priapisme og anatomisk deformation af penis

Priapisme er blevet rapporteret hos mænd behandlet med PDE5-hæmmere. Patienter, der oplever erektioner, som varer 4 timer eller mere, skal informeres om omgående at søge læge. Hvis priapisme ikke behandles med det samme, kan der opstå skade på penisvæv og permanent tab af potens. Yuvanci skal anvendes med forsigtighed til patienter med anatomisk deformation af penis (såsom vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sygdom) eller til patienter med lidelser, der kan disponere dem for priapisme (såsom seglcelleanæmi, myelomatose eller leukæmi).

Nedsat nyrefunktion

Der er ingen erfaring med brug af Yuvanci til patienter, der er i dialyse. Det frarådes derfor at anvende Yuvanci i denne population. Brug af Yuvanci til patienter med svært nedsat nyrefunktion frarådes (se pkt. 4.2 og 5.2). Patienter med nedsat nyrefunktion kan have en højere risiko for hypotension og anæmi under behandling med macitentan. Det skal derfor overvejes at monitorere blodtryk og hæmoglobin under behandling med Yuvanci.

Interaktioner

Brug af Yuvanci skal undgås hos patienter, der kronisk tager potente CYP3A4-induktorer, og det frarådes til patienter, der samtidig tager potente CYP3A4-hæmmere. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af Yuvanci og en moderat CYP3A4- og CYP2C9-hæmmer (se pkt. 4.5).

Hjertekarsygdomme

Brug af Yuvanci frarådes til patienter med en eller flere af følgende kardiovaskulære lidelser, da der ikke foreligger kliniske data.

- klinisk signifikant aorta- og mitralklapsygdom
- perikardial konstriktion
- restriktiv eller kongestiv kardiomyopati
- signifikant dysfunktion af venstre ventrikel
- livstruende arytmier
- symptomatisk koronararteriesygdom
- ukontrolleret hypertension.

Tadalafil har systemiske vasodilatatoriske egenskaber, der kan medføre forbigående fald i blodtrykket. Lægen skal nøje overveje, hvorvidt patienter med visse underliggende sygdomme, som f.eks. svær obstruktion i venstre ventrikels udløbsdel, væskedepletering eller autonom hypotension, eller patienter med hypotension i hvile kan blive negativt påvirket af disse vasodilatatoriske virkninger.

Hos nogle patienter, der tager alfa₁-blokkere, kan samtidig administration af tadalafil føre til symptomatisk hypotension. Derfor frarådes kombinationen af Yuvanci og doxazosin.

I den dobbeltblindede del af A DUE-studiet blev der rapporteret hændelser med hjerteinsufficiens (n = 4) inden for én måned efter påbegyndelse af behandling med Yuvanci hos patienter over 65 år, som ikke tidligere var blevet behandlet med PAH-specifikke lægemidler. To ud af fire tilfælde gik over under behandlingen, hvorimod behandlingen hos de to andre blev seponeret på grund af andre bivirkninger [en nyligt fastslået diagnose af pulmonal veno-okklusiv sygdom (ekskluderende i henhold til studieprotokollen) og anæmi].

Hjælpesoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Yuvanci indeholder lactosemonohydrat. Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetiske interaktioner

Andre lægemidlers virkning på Yuvanci

Potente CYP3A4-induktorer

Potente induktorer af CYP3A4, herunder rifampicin, perikon, carbamazepin og phenytoin kan nedsætte Yuvancis virkning. Samtidig brug af Yuvanci skal undgås.

Rifampicin (600 mg dagligt) reducerede *steady-state*-eksponeringen for macitentan med 79 %, men påvirkede ikke eksponeringen for den aktive metabolit aprocitentan.

Rifampicin (600 mg dagligt) reducerede tadalafil's AUC med 88 % og $C_{\max}$ med 46 % i forhold til AUC- og $C_{\max}$ -værdierne for tadalafil alene (10 mg).

Potente CYP3A4-hæmmere

Kombinationen af Yuvanci og potente CYP3A4-hæmmere såsom itraconazol, ketoconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin, nefazodon, ritonavir og saquinavir frarådes.

Ketoconazol (400 mg én gang dagligt) øgede eksponeringen for macitentan ca. 2 gange. Eksponeringen for macitentans aktive metabolit faldt med 26 %.

Ketoconazol (200 mg dagligt) øgede eksponeringen for tadalafil som enkeltdosis (10 mg) (AUC) 2 gange og $C_{\max}$ med 15 % i forhold til AUC- og $C_{\max}$ -værdierne for tadalafil alene.

Ketoconazol (400 mg dagligt) øgede eksponeringen for tadalafil som enkeltdosis (20 mg) (AUC) 4 gange og $C_{\max}$ med 22 %.

Ritonavir (200 mg to gange dagligt), som er en hæmmer af CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, øgede eksponeringen for tadalafil som enkeltdosis (20 mg) (AUC) 2 gange uden ændring i $C_{\max}$.

Ritonavir (500 mg eller 600 mg to gange dagligt) øgede eksponeringen for tadalafil som enkeltdosis (20 mg) (AUC) med 32 % og reducerede $C_{\max}$ med 30 %.

Dobbelte moderate CYP3A4- og CYP2C9-hæmmere

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af Yuvanci og dobbelte moderate hæmmere af CYP3A4 og CYP2C9 (f.eks. fluconazol og amiodaron).

Fluconazol 400 mg dagligt, en dobbelt moderat hæmmer af CYP3A4 og CYP2C9, kan øge eksponeringen for macitentan ca. 3,8 gange baseret på fysiologisk baseret farmakokinetisk

modellering. Der var dog ingen klinisk relevant ændring i eksponering for macitentan's aktive metabolit. Der skal tages højde for usikkerheden ved sådanne modeller.

Samtidig administration af moderate CYP3A4-hæmmere og moderate CYP2C9-hæmmere

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af en moderat CYP3A4-hæmmer (f.eks. ciprofloxacin, ciclosporin, diltiazem, erythromycin, verapamil) og en moderat CYP2C9-hæmmer (f.eks. miconazol, piperin) og Yuvanci.

Samtidig administration af moderate CYP3A-hæmmere

Ciclosporin A (100 mg to gange dagligt), en kombineret CYP3A4- og OATP-hæmmer, ændrede ikke *steady-state*-eksponeringen for macitentan og dets aktive metabolit i klinisk relevant omfang i *in vivo*-studier.

Yuvancis virkning på andre lægemidler

Orale kontraceptiva

I *in vivo*-studier påvirkede macitentan 10 mg én gang dagligt ikke farmakokinetikken af et oralt kontraceptivum (norethisteron 1 mg og ethinylestradiol 35 mikrogram). Ved *steady-state* øgede tadalafil (40 mg én gang dagligt) eksponeringen for ethinylestradiol (AUC) med 26 % og C_{max} med 70 % i forhold til oralt kontraceptivum givet sammen med placebo. Der var ingen statistisk signifikant virkning af tadalafil på levonorgestrel, hvilket tyder på, at virkningen på ethinylestradiol skyldes tadalafils hæmning af tarmsulfatering. Den kliniske relevans af dette fund er ikke afklaret, men sikker kontraception er obligatorisk for brugere af Yuvanci (se pkt. 4.6).

Terbutalin

En stigning i AUC og C_{max} lig den, der er set med ethinylestradiol, kan forventes ved oral administration af terbutalin, sandsynligvis på grund af tadalafils hæmning af tarmsulfatering. Den kliniske relevans af dette fund er ikke afklaret.

CYP1A2-substrater (f.eks. theophyllin)

Der var ingen farmakokinetisk interaktion ved samtidig administration af tadalafil 10 mg og theophyllin (en ikke-selektiv fosfodiesterasehæmmer). Den eneste farmakodynamiske virkning var en lille stigning i hjertefrekvens (3,5 slag pr. minut).

CYP2C9-substrater (f.eks. R-warfarin)

Macitentan givet som gentagne doser på 10 mg én gang dagligt havde ingen virkning på eksponeringen for S-warfarin (CYP2C9-substrat) eller R-warfarin (CYP3A4-substrat) efter en enkelt dosis på 25 mg warfarin. Den farmakodynamiske virkning af warfarin på INR (international normaliseret ratio) blev ikke påvirket af macitentan. Farmakokinetikken af macitentan og dets aktive metabolit blev ikke påvirket af warfarin. Tadalafil (10 og 20 mg) havde ingen klinisk signifikant virkning på eksponering (AUC) for S-warfarin eller R-warfarin, og tadalafil påvirkede heller ikke ændringer i protrombintid induceret af warfarin og forstærkede ikke stigningen i blødningstid forårsaget af acetylsalicylsyre.

P-glykoproteinsubstrater (f.eks. digoxin)

Tadalafil (40 mg én gang dagligt) havde ingen klinisk signifikant virkning på farmakokinetikken af digoxin (P-gp-substrat).

Lægemidler, der er substrat for brystcancerresistensprotein (BCRP)

I *in vivo*-studier påvirkede macitentan 10 mg én gang dagligt ikke farmakokinetikken af lægemidler, der er substrat for BCRP (riociguat 1 mg; rosuvastatin 10 mg).

Farmakodynamiske interaktioner

Nitrater

Kliniske studier har vist, at tadalafil (5, 10 og 20 mg) forstærker den hypotensive virkning af nitrater. Denne interaktion varede i mere end 24 timer og var ikke længere påviselig, når der var gået 48 timer efter den sidste dosis tadalafil. Derfor er administration af Yuvanci til patienter, der bruger en hvilken som helst form for organisk nitrat, såsom nitroglycerin, isosorbid og amylnitrat, kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Riociguat

Kliniske studier har vist, at riociguat forstærker den hypotensive virkning af PDE5-hæmmere. Der var ingen tegn på gunstig klinisk virkning af kombinationen i den undersøgte population. Samtidig brug af riociguat og PDE5-hæmmere, herunder tadalafil, er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Antihypertensiva (inklusive calciumkanalblokkere)

Samtidig administration af doxazosin (4 og 8 mg dagligt) og tadalafil (5 mg daglig dosis og 20 mg som en enkelt dosis) øger den blodtryksænkende virkning af denne alfablokker signifikant. Denne virkning varer mindst tolv timer og kan være symptomatisk, herunder synkope. Derfor frarådes denne kombination.

I interaktionsstudier udført med et begrænset antal raske frivillige blev disse virkninger ikke rapporteret med alfuzosin eller tamsulosin.

Hos patienter, der samtidig får antihypertensiva, kan tadalafil 20 mg inducere et blodtryksfald, som (med undtagelse af doxazosin – se ovenfor) generelt er mindre og sandsynligvis ikke klinisk relevant.

Alkohol

Alkoholkoncentrationer blev ikke påvirket af samtidig administration af tadalafil (10 mg eller 20 mg). Desuden blev der ikke set ændringer i tadalafil-koncentrationer efter samtidig administration af alkohol.

Tadalafil (20 mg) øgede ikke det gennemsnitlige blodtryksfald fremkaldt af alkohol (0,7 g/kg eller ca. 180 ml 40 % alkohol [vodka] hos en mand på 80 kg), men hos nogle forsøgspersoner blev der observeret postural svimmelhed og ortostatisk hypotension. Patienterne skal gøres opmærksomme på disse potentielle bivirkninger. Virkningen af alkohol på den kognitive funktion blev ikke forstærket af tadalafil (10 mg).

Prostacyclin og dets analoger såsom epoprostenol eller iloprost

Yuvancis sikkerhed og virkning ved samtidig administration med prostacyclin eller dets analoger er ikke blevet undersøgt i kontrollerede kliniske studier. Der skal derfor udvises forsigtighed ved samtidig administration.

Behandlinger for erektil dysfunktion

Sikkerhed og virkning af kombinationer af tadalafil og andre PDE5-hæmmere eller andre behandlinger for erektil dysfunktion er ikke blevet undersøgt. Patienterne skal informeres om, at de ikke må tage Yuvanci sammen med disse lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Behandling med Yuvanci må først indledes hos kvinder i den fertile alder, når graviditet er blevet udelukket, når der er givet tilstrækkelig rådgivning om kontraception, og hvis kvinden anvender sikker

kontraseption (se pkt. 4.3 og 4.4). Kvinder skal undgå graviditet i 1 måned efter seponering af Yuvanci. Det anbefales at foretage månedlige graviditetstest under behandlingen med Yuvanci, så eventuel graviditet kan konstateres så hurtigt som muligt.

Yuvanci er kontraindiceret til kvinder i den fertile alder, der ikke anvender sikker kontraseption (se pkt. 4.3).

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Yuvanci til gravide kvinder.

Der er ingen data fra anvendelse af macitentan til gravide kvinder. Dyreforsøg med macitentan har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes stadig ikke.

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af tadalafil til gravide kvinder.

Yuvanci er kontraindiceret under graviditeten (se pkt. 4.3).

Amning

Det er ukendt, om de aktive stoffer i Yuvanci udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at macitentan udskilles i mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes.

Yuvanci er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Mandlig fertilitet

Der er set udvikling af testikulær tubulær atrofi hos handyr efter behandling med macitentan (se pkt. 5.3). Der er set fald i antallet af sædceller hos patienter, der tager ERA'er. Macitentan kan, ligesom andre ERA'er, have en negativ indvirkning på spermatogenesis hos mænd.

To kliniske studier med tadalafil tydede ikke på nedsat fertilitet hos mennesker, selvom der er set et fald i sædkoncentrationen hos nogle mænd.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Yuvanci påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der kan imidlertid forekomme bivirkninger (f.eks. hovedpine og hypotension), som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8). Patienterne skal vide, hvordan de reagerer på Yuvanci, før de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger (som forekom hos de patienter, der fik behandling med Yuvanci) fra dataene for det kombinerede dobbeltblindede/åbne studie A DUE, var anæmi/fald i hæmoglobin (24,9 %), ødem/væskeretention (18,4 %) og hovedpine (15,1 %). Baseret på de identificerede bivirkningstermer for Yuvanci, macitentan og tadalafil var de mest almindelige alvorlige uønskede hændelser, der opstod under behandlingen i den kombinerede dobbeltblindede og ublindede periode, bronkitis, som blev rapporteret hos 3 (1,6 %) af patienterne, anæmi og palpitationer, hver rapporteret hos 2 patienter (1,1 %), migræne, hypotension, intermenstruel blødning, ødem/væskeretention og influenza, hver rapporteret hos 1 patient (0,5 %).

Bivirkninger opstillet i tabelform

Sikkerhedsprofilen nedenfor er baseret på data fra behandling med Yuvanci og den kendte sikkerhedsprofil for de enkelte komponenter macitentan og tadalafil.

Sikkerhedsdata for Yuvanci blev hentet fra et dobbeltblindet, aktivt kontrolleret klinisk fase 3-studie (A DUE) og et åbent forlængelsesstudie hos patienter med PAH. Det samlede antal patienter, der fik Yuvanci, var 185 patienter, med en median eksponering for Yuvanci på 105,1 uger.

Kendte bivirkninger ved macitentan og tadalafil, som ikke er blevet observeret i A DUE-studiet, er medtaget i tabel 1 baseret på ordinationsoplysningerne for de enkelte komponenter macitentan og tadalafil.

Bivirkningerne er angivet efter MedDRA-systemorganklasse og efter hyppighed. Hyppigheden klassificeres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter alvorsgrad. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1: Bivirkninger hos patienter med PAH behandlet med Yuvanci, macitentan og/eller tadalafil

Systemorganklasse	Bivirkning(er)	Hyppighed^a
Infektioner og parasitære sygdomme	Bronkitis ^b	Meget almindelig
	Influenza	Almindelig
	Urinvejsinfektion	Almindelig
	Infektion i de øvre luftveje	Almindelig
	Pharyngitis ^b	Almindelig
Blod og lymfesystem	Anæmi/fald i hæmoglobin ^c	Meget almindelig
	Leukopeni	Almindelig
	Trombocytopeni ^a	Almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhed ^a (herunder pruritus ^d),	Almindelig
	Angioødem ^a	Almindelig
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig
	Synkope	Almindelig
	Migræne ^a	Almindelig
	Krampeanfald ^c	Ikke almindelig
	Forbigående amnesi ^c	Ikke almindelig
	Stroke ^e (herunder hæmorrhagiske hændelser)	Ikke kendt ^f
Øjne	Sløret syn	Almindelig
	Non-arteritisk anterior iskæmisk opticusneuropati (NAION) ^e	Ikke kendt ^f
	Retinal vaskulær okklusion ^c	Ikke kendt ^f
	Synsfeltdefekt ^c	Ikke kendt ^f
	Central serøs korioretinopati ^c	Ikke kendt ^f
Øre og labyrinth	Tinnitus ^c	Ikke almindelig
	Pludseligt høretab ^c	Ikke kendt ^f
Hjerte	Palpitationer	Almindelig
	Takykardi ^a	Almindelig
	Pludselig hjertedød ^c	Ikke almindelig
	Myokardieinfarkt ^c	Ikke kendt ^f
	Ustabil angina pectoris ^c	Ikke kendt ^f
	Ventrikulær arytmi ^c	Ikke kendt ^f
Vaskulære sygdomme	Blussen ^{a,g}	Meget almindelig

	Hypotension	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Nasopharyngitis ^a (herunder tilstoppet næse, tilstoppet bihule og rhinitis)	Meget almindelig
	Epistaxis	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Kvalme ^a	Meget almindelig
	Dyspepsi ^a	Meget almindelig
	Abdominalt ubehag ^a	Meget almindelig
	Abdominalsmarter ^a	Meget almindelig
	Opkastning	Almindelig
	Gastrosofageal refluks sygdom	Almindelig
Lever og galdeveje	Forhøjede transaminaser	Almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt	Almindelig
	Urticaria ^c	Ikke almindelig
	Hyperhidrose ^c	Ikke almindelig
	Stevens-Johnsons syndrom ^c	Ikke kendt ^f
	Eksfoliativ dermatitis ^c	Ikke kendt ^f
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi ^a	Meget almindelig
	Rygsmarter ^a	Meget almindelig
	Smerter i ekstremitet ^a	Meget almindelig
Nyrer og urinveje	Hæmaturi ^c	Ikke almindelig
Det reproduktive system og mammae	Øget uterin blødning ^h	Almindelig
	Priapisme ^c	Ikke almindelig
	Penisblødning ^c	Ikke almindelig
	Hæmatospermi ^c	Ikke almindelig
	Langvarige erektioner ^c	Ikke kendt ^f
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ødem ⁱ	Meget almindelig
	Væskeretention ⁱ	Meget almindelig
	Hævelser i ansigtet	Almindelig
	Smerter i brystregionen	Almindelig

^a Hvor den samme bivirkning er blevet observeret for mere end ét lægemiddel (dvs. macitentan, tadalafil og Yuvanci), vises den kategori, der repræsenterer den største hyppighed.

^b Ikke observeret med Yuvanci i data fra det dobbeltblindede studie, men rapporteret med macitentan som monoterapi.

^c Omfatter anæmi, jernmangelanæmi, anæmi ved kronisk sygdom, nedsat hæmoglobin, normokrom anæmi, pancytopeni, anæmi ved blodtab og myelofibrose.

^d Pruritus blev observeret med macitentan med hyppigheden ikke almindelig.

^e Ikke observeret med Yuvanci i data fra det dobbeltblindede studie, men rapporteret med tadalafil som monoterapi.

^f Hændelser ikke rapporteret i registreringsstudier og kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data.

Bivirkningerne er medtaget i tabellen som et resultat af data efter markedsføring eller fra kliniske studier af brugen af tadalafil til behandling af erektil dysfunktion.

^g Omfatter blussen og hedetur.

^h Omfatter kraftig menstruationsblødning, intermenstruel blødning, polymenorrhagi og vaginal blødning. Hyppighed baseret på eksponering hos kvinder.

ⁱ Omfatter perifert ødem, perifer hævelse, generaliseret ødem, hævelse, knoglemarvsødem, væskeretention, ledhævelse, ødem, hypervolæmi og perikardieffusion.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypotension

Hypotension er blevet forbundet med brug af ERA'er, herunder macitentan. I den dobbeltblindede periode af A DUE-studiet med Yuvanci hos patienter med PAH var incidensen af hypotension 7,5 % i Yuvanci-gruppen. Der blev ikke rapporteret nogen hypotensionshændelser i grupperne med macitentan og tadalafil som monoterapi. Incidensen af hypotension for Yuvanci i det kombinerede dobbeltblindede/åbne studie var 6,5 %.

I SERAPHIN, et langvarigt dobbeltblindet studie med macitentan givet til patienter med PAH, blev der rapporteret om hypotension hos 7,0 % og 4,4 % af patienterne i henholdsvis den gruppe, der fik macitentan 10 mg som monoterapi, og den gruppe, der fik placebo.

Ødem/væskeretention

Ødem/væskeretention er blevet forbundet med brug af ERA'er, herunder macitentan. I den dobbeltblindede periode af A DUE-studiet med Yuvanci givet til patienter med PAH var incidensen af ødem/væskeretention 20,6 %, 14,3 % og 15,9 % i henholdsvis Yuvanci-, macitentan- og tadalafil-grupperne. Incidensen af ødem/væskeretention for Yuvanci i den kombinerede dobbeltblindede/åbne fase var 18,4 %.

I SERAPHIN var incidensen af ødemrelaterede bivirkninger i den gruppe, der fik macitentan 10 mg som monoterapi, og i placebogruppen henholdsvis 21,9 % og 20,5 %.

Abnorme laboratorieværdier

Leveraminotransferaser

I den dobbeltblindede periode af A DUE-studiet med Yuvanci hos patienter med PAH var incidensen af forhøjede aminotransferaser $\geq 3 \times \text{ULN}$ 1,0 % og 4,5 % i henholdsvis Yuvanci- og tadalafil-grupperne. Der blev ikke rapporteret nogen tilfælde af forhøjede aminotransferaser $\geq 3 \times \text{ULN}$ i macitentan-gruppen. Incidensen af forhøjede aminotransferaser $\geq 3 \times \text{ULN}$ var 3,4 %, og incidensen af forhøjede aminotransferaser $\geq 8 \times \text{ULN}$ var 1,1 % for Yuvanci i den kombinerede dobbeltblindede/åbne fase.

I SERAPHIN var incidensen af forhøjede aminotransferaser (ALAT/ASAT) $> 3 \times \text{ULN}$ 3,4 % med macitentan 10 mg og 4,5 % med placebo. Forhøjelser $> 5 \times \text{ULN}$ forekom hos 2,5 % af de patienter, der fik macitentan 10 mg som monoterapi, sammenlignet med 2 % af de patienter, der fik placebo.

Fald i hæmoglobin og anæmi

I den dobbeltblindede periode af A DUE-studiet med Yuvanci hos patienter med PAH var incidensen af anæmi 18,7 %, 2,9 % og 2,3 % i henholdsvis Yuvanci-, macitentan- og tadalafil-grupperne. Det gennemsnitlige fald i hæmoglobinkoncentrationen i uge 16 i forhold til *baseline* var større for Yuvanci sammenlignet med macitentan og tadalafil: 0,87 mmol/l (1,39 g/dl), 0,42 mmol/l (0,68 g/dl) og 0,05 mmol/l (0,08 g/dl) i henholdsvis Yuvanci-, macitentan- og tadalafil-grupperne. I den kombinerede dobbeltblindede/åbne fase af studiet var behandling med Yuvanci forbundet med et fald i den gennemsnitlige hæmoglobinkoncentration på 0,49 mmol/l (0,79 g/dl) fra *baseline* til uge 120 (80 patienter).

I SERAPHIN var macitentan 10 mg som monoterapi forbundet med et gennemsnitligt fald i hæmoglobin på 0,69 mmol/l (1 g/dl) i forhold til placebo.

Hvide blodlegemer

I den dobbeltblindede periode af A DUE-studiet med Yuvanci hos patienter med PAH var det gennemsnitlige fald i leukocytter i forhold til *baseline* i uge 16 større i Yuvanci-gruppen i forhold til macitentan- og tadalafil-grupperne: $1,4 \times 10^9/\text{l}$ med Yuvanci og $0,5 \times 10^9/\text{l}$ i macitentan- og tadalafil-grupperne. I den kombinerede dobbeltblindede/åbne fase af studiet var behandling med Yuvanci forbundet med et fald i det gennemsnitlige leukocyttal på $1,7 \times 10^9/\text{l}$ fra *baseline* til uge 120 (80 patienter).

I SERAPHIN var macitentan 10 mg som monoterapi forbundet med et fald i det gennemsnitlige leukocyttal i forhold til *baseline* på $0,7 \times 10^9/\text{l}$, hvorimod der ikke var nogen ændringer hos de patienter, der blev behandlet med placebo.

Trombocytter

I den dobbeltblindede periode af A DUE-studiet med Yuvanci hos patienter med PAH var det gennemsnitlige fald i trombocytter i forhold til *baseline* i uge 16 $16,2 \times 10^9/l$ i Yuvanci-gruppen sammenlignet med $19,3 \times 10^9/l$ og $5,6 \times 10^9/l$ i henholdsvis macitentan- og tadalafil-grupperne. I den kombinerede dobbeltblindede/åbne fase af studiet var behandling med Yuvanci forbundet med et fald i det gennemsnitlige trombocytaltal på $23,3 \times 10^9/l$ i uge 47 fra *baseline* til uge 120 (78 patienter).

I SERAPHIN var macitentan 10 mg som monoterapi forbundet med et fald i det gennemsnitlige trombocytaltal i forhold til *baseline* på $17 \times 10^9/l$ i forhold til et gennemsnitligt fald på $11 \times 10^9/l$ hos de patienter, der blev behandlet med placebo.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Macitentan er blevet administreret som en enkelt dosis på op til 600 mg til raske personer. Der blev set bivirkninger i form af hovedpine, kvalme og opkastning. Tadalafil er blevet administreret som en enkelt dosis på op til 500 mg til raske personer. Bivirkningerne lignede dem, der blev set ved lavere doser. Baseret på dataene for de enkelte komponenter er det usandsynligt, at dialyse vil være virkningsfuldt. I tilfælde af overdosering skal der gives almen understøttende behandling efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antihypertensiva, antihypertensiva til pulmonal arteriel hypertension, ATC-kode: C02KX54.

Virkningsmekanisme

Yuvanci er en kombinationsbehandling i form af en enkelt tablet, der indeholder to orale komponenter med forskellige virkningsmekanismer for at bedre pulmonal arteriel hypertension: macitentan, en endotelinreceptorantagonist (ERA), og tadalafil, en fosfodiesterase 5-hæmmer (PDE5i).

Macitentan er en oralt aktiv, potent endotelin (ET)-receptorantagonist med virkning på både ET_A- og ET_B-receptorer og cirka 100 gange mere selektiv over for ET_A end over for ET_B *in vitro*. Macitentan udviser høj affinitet over for og vedvarende okkupation af ET-receptorerne i cellerne i den glatte muskulatur i pulmonalarterierne hos mennesker. ET-1 og dets receptorer (ET_A og ET_B) medierer en række virkninger, såsom vasokonstriktion, fibrose, proliferation, hypertrofi og inflammation. Ved sygdomstilstande såsom PAH er det lokale ET-system opreguleret og involveret i vaskulær hypertrofi og organbeskadigelse.

Tadalafil er en potent og selektiv hæmmer af PDE5, som er det enzym, der er ansvarligt for nedbrydningen af cyklisk guanosinmonofosfat (cGMP). Pulmonal arteriel hypertension er forbundet med nedsat frigivelse af nitrogenoxid fra det vaskulære endotel og deraf følgende fald i cGMP-koncentrationer i pulmonale vaskulære glatte muskelceller. PDE5 er den fremherskende fosfodiesterase i den pulmonale vaskulatur. Tadalafils hæmning af PDE5 øger koncentrationerne af cGMP, hvilket resulterer i relaksation af pulmonale vaskulære glatte muskelceller og vasodilatation af den pulmonale karbane.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen af Yuvanci blev påvist i et multinationalt, dobbeltblindet, adaptivt, randomiseret, aktivt kontrolleret multicenterstudie med parallelle grupper (A DUE) med 187 patienter med PAH (WHO FC II-III). Studiet var designet til at sammenligne Yuvancis virkning og sikkerhed i forhold til monoterapi med de enkelte stoffer macitentan eller tadalafil. Patienter med pulmonal vaskulær modstand (PVR) på mindst $240 \text{ dyn} \times \text{s/cm}^5$ blev randomiseret til at få Yuvanci (macitentan 10 mg og tadalafil 40 mg) (n = 108), 10 mg macitentan som monoterapi (n = 35) eller 40 mg tadalafil som monoterapi (n = 44) én gang dagligt.

Patienter, der ikke fik en terapeutisk PDE-5i-dosis ved *baseline*, fik en 1-uges titreringsperiode med macitentan 10 mg og tadalafil 20 mg.

Patienter, der fik behandling i den dobbeltblindede behandlingsperiode (n = 186), var enten behandlingsnaive (52,7 %) over for enhver PAH-specifik monoterapi eller i behandling med en ERA (17,2 %) eller en PDE5i (30,1 %). De tilmeldte patienter havde idiopatisk PAH (50,5 %), arvelig PAH (4,8 %), PAH forbundet med bindevævssygdom (34,9 %) eller PAH forbundet med medfødt hjertesygdom (3,2 %). Gennemsnitsalderen var 50,2 år (interval 18-80), 20,4 % af patienterne var ≥ 65 år, 22 % var mænd, og 61,8 % var kaukasiere. På tidspunktet for tilmelding til studiet var 51,1 % af patienterne WHO FC II, og 48,9 % var WHO FC III.

Studiets primære endepunkt var ændring i PVR udtrykt som forholdet mellem uge 16 og *baseline* hos patienter med PAH til sammenligning af Yuvanci med de individuelle monoterapier.

Det vigtigste sekundære endepunkt var ændring i gennemsnitlig 6-minutters gangtest (6MWD) fra *baseline* til 16 ugers behandling hos patienter med PAH til sammenligning af Yuvanci med de individuelle monoterapier.

Hæmodynamik

Behandling med Yuvanci resulterede i en statistisk signifikant virkning på 0,71 (95 % CI 0,61; 0,82, $p < 0,0001$), hvilket repræsenterer en 29 % reduktion i PVR sammenlignet med macitentan, og på 0,72 (95 % CI 0,64; 0,80, $p < 0,0001$), hvilket repræsenterer en 28 % reduktion i PVR sammenlignet med tadalafil (tabel 2). Der blev set en ensartet virkning af Yuvanci for det primære endepunkt på tværs af undergrupper for alder, køn, race og WHO FC ved *baseline*. Derudover blev der observeret en ensartet virkning hos patienter, som enten var behandlingsnaive eller tidligere havde fået en ERA eller PDE5i.

Tabel 2: Ændring i PVR fra *baseline* til uge 16 af behandlingen

	Behandlingsnaiv og tidligere ERA-behandling		Behandlingsnaiv og tidligere PDE-5i-behandling	
	Macitentan (n = 35)	Yuvanci (n = 70)	Tadalafil (n = 44)	Yuvanci (n = 86)
Gennemsnitlig PVR ved <i>baseline</i> (95 % CI)	816 (683; 949)	834 (687; 982)	802 (639; 965)	885 (749; 1.020)
Reduktion i gennemsnitlig PVR i uge 16 ($\text{dyn} \times \text{s/cm}^5$) (95 % CI)	-162 (-242; -82)	-371 (-471; -270)	-181 (-251; -111)	-385 (-468; -301)
Geometrisk gennemsnitlig PVR (uge 16/ <i>baseline</i>) (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)
Forhold for geometriske gennemsnit (95 % CI)		0,71 (0,61; 0,82)		0,72 (0,64; 0,80)
2-sidet p-værdi		< 0,0001		< 0,0001

PVR = pulmonal vaskulær modstand, CI = konfidensintervaller, n = antal patienter.

Motionskapacitet

Der blev observeret en numerisk stigning i 6MWD for Yuvanci sammenlignet med enten macitentan eller tadalafil (tabel 3).

Tabel 3: Ændring i gennemsnitlig 6MWD fra baseline til uge 16 af behandlingen

	Behandlingsnaiv og tidligere ERA-behandling		Behandlingsnaiv og tidligere PDE-5i-behandling	
	Macitentan (n = 35)	Yuvanci (n = 70)	Tadalafil (n = 44)	Yuvanci (n = 86)
Gennemsnit ved baseline (95 % CI)	347 (318; 377)	354 (330; 379)	362 (341; 383)	351 (330; 372)
Ændring fra baseline ved uge 16 (m) gennemsnit (95 % CI)	39 (15; 62)	53 (32; 74)	16 (3; 29)	43 (27; 60)
Gennemsnitlige forskelle (95 % CI)		16 (-17; 49)		25 (-0,9; 52)
2-sidet p-værdi		0,38		0,06

CI = konfidensintervaller, 6MWD = 6minutters gangtest, n = antal patienter.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Yuvanci i alle undergrupper af den pædiatriske population med PAH (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Biotilgængeligheden af macitentan og tadalafil administreret som Yuvanci var sammenlignelig med biotilgængeligheden, når macitentan 10 mg og tadalafil 40 mg blev administreret samtidig separat. Bioækvivalens blev fastslået efter enkeltdosisadministration til raske forsøgspersoner. Bioækvivalens af Yuvanci (10 mg macitentan/20 mg tadalafil) blev også fastslået for de individuelle komponenter 10 mg macitentan og 20 mg tadalafil.

Absorption

Efter administration af en tablet med Yuvanci (10 mg macitentan/40 mg tadalafil) til raske forsøgspersoner med et fedtrigt måltid blev der ikke observeret nogen virkning af mad på macitentans farmakokinetik, og AUC for tadalafil forblev uændret, mens $C_{\max}$ steg med 45 %. Denne stigning i $C_{\max}$ for tadalafil anses ikke for at være klinisk signifikant.

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken for macitentan 10 mg og tadalafil 20 mg efter administration af en tablet med Yuvanci (macitentan 10 mg og tadalafil 20 mg) til raske forsøgspersoner efter et fedtrigt og kalorierigt måltid.

Macitentan

De maksimale plasmakoncentrationer af macitentan opnås cirka 9 timer efter administration.

Tadalafil

Tadalafil absorberes let efter oral administration, og den gennemsnitlige maksimale observerede plasmakoncentration ($C_{\max}$) opnås ved en mediantid på ca. 2 timer efter dosering. Absolut biotilgængelighed for tadalafil efter oral dosering er ikke blevet fastlagt.

Fordeling

Macitentan

Macitentan og dets aktive metabolit aprocitentan bindes i høj grad til plasmaproteiner (> 99 %), primært til albumin og i mindre omfang til alfa-1-glykoprotein (sur). Macitentan og dets aktive metabolit aprocitentan fordeles godt til vævene, hvilket viser sig ved et tilsyneladende fordelingsvolumen (F_{ss}/F) på ca. 50 l og 40 l for henholdsvis macitentan og aprocitentan.

Tadalafil

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen er ca. 77 l, hvilket indikerer, at tadalafil fordeles i væv. Ved terapeutiske koncentrationer er 94 % af tadalafil i plasma bundet til proteiner. Proteinbinding påvirkes ikke af nedsat nyrefunktion.

Mindre end 0,0005 % af den administrerede dosis blev genfundet i sæden hos raske forsøgspersoner.

Biotransformation

Macitentan

Macitentan har fire primære metaboliseringsveje. Oxidativ depropylering af sulfamidet frembringer en farmakologisk aktiv metabolit aprocitentan. Denne reaktion er afhængig af cytochrom P450-systemet (CYP), hovedsageligt CYP3A4 (ca. 99 %) med mindre bidrag fra CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19. Den aktive metabolit cirkulerer i humant plasma og kan medvirke til den farmakologiske virkning. Øvrige metaboliseringsveje frembringer produkter uden farmakologisk aktivitet. For disse veje spiller CYP2C9 en dominerende rolle med mindre bidrag fra CYP2C8, CYP2C19 og CYP3A4.

Tadalafil

Tadalafil metaboliseres overvejende af CYP3A4-isoformen. Den vigtigste cirkulerende metabolit er methylcatechol-glucuronid. Denne metabolit er mindst 13.000 gange mindre potent end tadalafil for PDE5. Den forventes derfor ikke at være klinisk aktiv ved observerede metabolitkoncentrationer.

Elimination

Macitentan

Plasmakoncentrationerne af macitentan og dets aktive metabolit falder langsomt med en tilsyneladende eliminationshalveringstid på henholdsvis cirka 16 timer og 48 timer. Macitentan udskilles først efter omfattende metabolisering. Den primære udskillelsesvej er via urinen, hvor ca. 50 % af dosis genfindes.

Tadalafil

Den gennemsnitlige orale clearance for tadalafil er 3,4 l/time, og den gennemsnitlige halveringstid er 24 timer hos raske forsøgspersoner.

Tadalafil udskilles overvejende som inaktive metabolitter, hovedsageligt i fæces (ca. 61 % af dosis) og i mindre grad i urinen (ca. 36 % af dosis).

Linearitet/non-linearitet

Macitentan

Efter gentagen administration er farmakokinetikken for macitentan proportional med dosis op til og med 30 mg.

Tadalafil

Over et dosisinterval på 2,5 til 20 mg stiger tadalafil-eksponeringen (AUC) proportionalt med dosis hos raske forsøgspersoner. Mellem 20 mg og 40 mg observeres en mindre end proportional stigning i eksponeringen. Under dosering med tadalafil 20 mg og 40 mg én gang dagligt opnås *steady-state* plasmakoncentrationer inden for 5 dage, og eksponeringen er ca. 1,5 gange så stor som efter en enkelt dosis.

Studier af farmakokinetisk interaktion

Ved deres kliniske doser har macitentan og tadalafil ingen kendt virkning på CYP450-isoformer eller -transportører.

Macitentan eller tadalafil som et substrat for lægemiddeltransportører:

Macitentan er ikke et substrat for P-gp/MDR-1. Macitentan og dets aktive metabolit er ikke relevante substrater af OATP1B1 og OATP1B3, men overføres til leveren via passiv diffusion. Tadalafil er et substrat for P-gp.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Yuvancis farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Eksponeringen for macitentan og dets aktive metabolit var henholdsvis 1,3 og 1,6 gange højere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Denne stigning anses ikke for at være klinisk relevant for macitentan som monoterapi.

I kliniske farmakologiske studier med tadalafil som enkeltdosis (5 til 20 mg) var eksponeringen for tadalafil (AUC) ca. fordoblet hos forsøgspersoner med let (kreatininclearance 51 til 80 ml/min) eller moderat (kreatininclearance 31 til 50 ml/min) nedsat nyrefunktion og hos forsøgspersoner med nyresygdom i slutstadiet i dialyse. Hos hæmodialysepatienter var $C_{\max}$ 41 % højere end den, der blev observeret hos raske forsøgspersoner. Hæmodialyse bidrager ubetydeligt til elimination af tadalafil.

Yuvanci frarådes til patienter i dialyse eller til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) på grund af øget tadalafileksponering (AUC), manglende klinisk erfaring og manglende evne til at påvirke clearance ved dialyse (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

Yuvancis farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion.

Hos patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion var eksponeringen for macitentan nedsat med henholdsvis 21 %, 34 % og 6 %, og eksponeringen for den aktive metabolit var nedsat med henholdsvis 20 %, 25 % og 25 %. Dette fald anses ikke for at være klinisk relevant for macitentan som monoterapi.

Eksponeringen for Tadalafil (AUC) hos personer med let og moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A og B) kan sidestilles med eksponeringen hos raske forsøgspersoner ved administration af en dosis på 10 mg. Der er begrænsede kliniske data om tadalafils sikkerhed hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C). Der foreligger ingen data om administration af tadalafil én gang dagligt til patienter med nedsat leverfunktion.

Patienter med PAH

Eksposeringen for macitentan og dets aktive metabolit hos patienter med PAH var henholdsvis cirka 1,2 gange og 1,3 gange højere end hos raske forsøgspersoner.

Eksposeringen for tadalafil hos patienter med PAH var 1,3 gange højere end hos raske forsøgspersoner.

Disse ændringer anses ikke for at være af klinisk relevans.

Der er ikke observeret nogen klinisk relevante virkninger på macitentans og tadalafils farmakokinetik hos ældre eller på grund af race eller køn.

Der er ikke observeret nogen klinisk relevante virkninger på tadalafils farmakokinetik hos patienter med diabetes.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført non-kliniske studier med Yuvanci. De non-kliniske toksikologiske data er baseret på resultater fra individuelle studier med henholdsvis macitentan og tadalafil.

Macitentan

Der blev set intimafortykkelse af koronararterierne hos hunde ved eksposeringer, der var 17 gange højere end eksposeringen hos mennesker, efter 4 til 39 ugers behandling. På grund af den artsspecifikke følsomhed og sikkerhedsmargin anses dette fund ikke for at være af relevans hos mennesker.

Macitentan var ikke genotoksisk i en række standardanalyser *in vitro* og *in vivo*. Macitentan var ikke fototoksisk *in vivo* efter enkeltdosering ved eksposeringer, der var op til 24 gange højere end eksposeringen hos mennesker.

Studier af karcinogenicitet med en varighed på 2 år viste intet karcinogent potentiale ved eksposeringer hos rotter og mus, der var henholdsvis 18 gange og 116 gange højere end eksposeringen hos mennesker.

Der blev set testikulær tubulær dilatation i studier af kronisk toksicitet med hanrotter og -hunde med sikkerhedsmarginer på henholdsvis 11,6 og 5,8. Tubulær dilatation var fuldstændigt reversibel. Efter 2 års behandling blev der set testikulær tubulær atrofi hos rotter ved eksposeringer, der var 4 gange højere end eksposeringen hos mennesker. Der blev set hypospermatogenese i det livslange studie af karcinogenicitet med rotter og i studiet af toksicitet efter gentagne doser hos hunde ved eksposeringer, der giver sikkerhedsmarginer på 9,7 hos rotter og 23 hos hunde. Sikkerhedsmarginerne vedrørende fertiliteten var 18 hos hanrotter og 44 hos hunrotter.

Macitentan var teratogent hos kaniner og rotter i alle afprøvede doser. Hos begge arter blev der set kardiovaskulære abnormiteter og fusion af arcus mandibularis.

Administration af macitentan til hunrotter fra sidst i drægtigheden og gennem diegivningsperioden i doseringer, der var 5 gange højere end eksposeringen hos mennesker, forårsagede nedsat overlevelse hos afkommet og nedsat reproduktionsevne hos afkom, der blev eksponeret for macitentan sent i fostertilværelsen og via mælken i dieperioden.

Behandling af unge rotter fra dag 4 til dag 114 efter fødslen forårsagede nedsat legemsvægtøgning, der medførte sekundære virkninger på udviklingen (let forsinket descensus testium, reversibel reduktion af længden af os longum, forlænget brunstcyklus). Der blev set et forøget præ- og postimplantationstab, fald i gennemsnitligt antal unger og nedsat vægt af testis og epididymis ved eksposeringer, der var 7 gange højere end eksposeringen hos mennesker. Der blev registreret testikulær tubulær atrofi og virkninger på reproduktionsvariabler og sædmorfologi ved eksposeringer, der var 3,8 gange højere end eksposeringen hos mennesker.

Tadalafil

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Hydroxypropylcellulose
Lavsubstitueret hydroxypropylcellulose (E463a)
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat (E470b)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460i)
Polysorbat 80 (E433)
Povidon (E1201)
Natriumstivelsesglykolat
Natriumlaurylsulfat.

Yuvanci 10 mg/20 mg filmovertræk

Hypromellose
Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)
Lactosemonohydrat
Talcum (E553b)
Titandioxid (E171)
Triacetin (E1518)

Yuvanci 10 mg/40 mg filmovertræk

Hypromellose
Lactosemonohydrat
Talcum (E553b)
Titandioxid (E171)
Triacetin (E1518)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Yuvanci 10 mg/20 mg filmovertrukne tabletter

30 × 1 filmovertrukne tabletter i perforeret enkeltdosisblister af aluminium med tørremiddel. Produktkontaktlaget er et polyethylenlag uden tørremiddel.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmovertrukne tabletter

30 × 1 filmovertrukne tabletter i perforeret enkeltdosisblister af aluminium med tørremiddel. Produktkontaktlaget er et polyethylenlag uden tørremiddel.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. september 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
 UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
 TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle patienter, der forventes at bruge Yuvanci, i hver medlemsstat, hvor Yuvanci markedsføres, får følgende undervisningsmateriale:

- Patientkort.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Yuvanci 10 mg/20 mg filmovertrukne tabletter
macitentan/tadalafil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg macitentan og 20 mg tadalafil.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

30 × 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/24/1859/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Yuvanci 10 mg/20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Yuvanci 10 mg/20 mg filmovertrukne tabletter
macitentan/tadalafil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag Int

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Yuvanci 10 mg/40 mg filmovertrukne tabletter
macitentan/tadalafil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg macitentan og 40 mg tadalafil.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet
30 × 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/24/1859/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Yuvanci 10 mg/40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Yuvanci 10 mg/40 mg filmovertrukne tabletter
macitentan/tadalafil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag Int

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Patientkort

Side 1

Side 2

Til behandling af pulmonal arteriel hypertension Dette kort indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, som du skal være opmærksom på, når du er i behandling med Yuvanci. Hav altid dette kort på dig, og vis det til alle læger, der behandler dig. Yuvanci® 10 mg/20 mg Yuvanci® 10 mg/40 mg macitentan/tadalafil filmovertrukne tabletter DA	Det er vigtigt, at du omgående fortæller det til den ordinerende læge, hvis du bliver gravid eller får bivirkninger under behandlingen med Yuvanci. Behandlingscenter: Ordinerende læges navn: Ordinerende læges telefonnummer:
--	--

Side 3

Side 4

Graviditet Yuvanci kan skade fostrets udvikling. Derfor må du ikke tage Yuvanci, hvis du er gravid, og du skal også undgå at blive gravid, så længe du tager Yuvanci. Hvis du lider af pulmonal arteriel hypertension, kan graviditet desuden forværre symptomerne på din sygdom i alvorlig grad.	Prævention Du skal anvende sikker prævention, så længe du tager Yuvanci. Tal med lægen, hvis du har spørgsmål. Du skal have taget en graviditetstest, før du begynder at tage Yuvanci, og hver måned under behandlingen, også selvom du ikke mener, at du er gravid.
--	--

Side 5

Side 6

Ligesom andre lægemidler i denne klasse kan Yuvanci forårsage virkninger på leveren. Lægen vil tage nogle blodprøver, før du begynder på behandlingen med Yuvanci og under behandlingen, for at kontrollere, om din lever fungerer korrekt. Tegn på, at din lever ikke fungerer korrekt, omfatter: • kvalme • opkastning • feber • mavesmerter • gulsot (gulfarvning af huden og det hvide i øjnene) • mørkfarvet urin • kløe i huden • sløvhed eller træthed (usædvanlig træthed eller udmattelse) • influenzalignende symptomer (led- og muskelsmerter med feber).	Kontakt lægen omgående, hvis du bemærker et eller flere af disse tegn. Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål om din behandling.
--	--

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Yuvanci 10 mg/20 mg filmoovertrukne tabletter
Yuvanci 10 mg/40 mg filmoovertrukne tabletter
macitentan/tadalafil

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Yuvanci
3. Sådan skal du tage Yuvanci
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Yuvanci indeholder to aktive stoffer, macitentan og tadalafil. Macitentan tilhører en klasse af lægemidler kaldet endotelinreceptorantagonister (ERA). Tadalafil tilhører en klasse af lægemidler kaldet fosfodiesterase type 5-hæmmere (PDE5i).

Hos voksne bruges Yuvanci til langtidsbehandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) i klasse II eller klasse III ifølge definitionen fra WHO (Verdenssundhedsorganisationen). Det bruges som et alternativ til at tage både macitentan og tadalafil som enkelte tabletter.

PAH er højt blodtryk i de blodkar, der transporterer blodet fra hjertet til lungerne (lungearterierne). Hos personer, der har PAH, bliver disse arterier snævrere, så hjertet skal arbejde hårdere for at pumpe blod igennem dem. Dette forårsager træthed, svimmelhed og åndenød. Klassen afspejler sygdommens alvor: Patienter med PAH i klasse II har en lille begrænsning af fysisk aktivitet, og dem med PAH i klasse III har udtalt begrænsning af fysisk aktivitet.

Yuvanci udvider de pulmonale arterier, hvilket gør det lettere for hjertet at pumpe blod igennem dem. Det får blodtrykket til at falde, lindrer symptomerne og gør det nemmere at udføre fysisk aktivitet og forbedrer sygdomsforløbet.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Yuvanci

Tag ikke Yuvanci, hvis du:

- er allergisk over for macitentan, tadalafil eller et af de øvrige indholdsstoffer i Yuvanci (angivet i afsnit 6).
- har haft et hjerteanfald inden for de sidste 90 dage.
- er gravid eller kan blive gravid, fordi du ikke bruger sikker prævention. Se afsnit 2 "Graviditet og amning".

- ammer. Se afsnit 2 "Graviditet og amning".
- har en alvorlig leversygdom, eller hvis du har meget høje niveauer af leverenzymer i dit blod. Kontakt lægen, som vil vurdere, hvorvidt dette lægemiddel er egnet til dig.
- har meget lavt blodtryk (90/50 mmHg).
- tager nitrater eller riociguat. Se afsnit 2 "Brug af andre lægemidler sammen med Yuvanci"
- nogensinde har haft en tilstand kaldet non-arteritisk anterior iskæmisk opticus-neuropati (NAION, en lidelse, der også beskrives som "slagtilfælde i øjet"), som er synstab på grund af reduceret blodtilstrømning til øjet.

Kontakt lægen, hvis noget af ovennævnte gør sig gældende for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Du skal have taget laboratorieprøver, før du bruger Yuvanci og under behandlingen, som angivet af lægen:

Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, vil lægen bede dig om at tage en graviditetstest, før du begynder at tage Yuvanci, og regelmæssigt (én gang om måneden) under behandlingen. Se afsnit 2 "Graviditet og amning".

Lægen vil tage blodprøver for at teste:

- om din lever fungerer korrekt
- om du har blodmangel (anæmi: nedsat antal røde blodlegemer).

Yuvanci kan forårsage forhøjede leverenzymer (proteiner), hvilket kan være et tegn på, at din lever ikke fungerer, som den skal. Andre tegn på, at din lever ikke fungerer som den skal, omfatter følgende symptomer:

- kvalme
- opkastning
- feber
- mavesmerter
- gulfarvning af huden og det hvide i øjnene (gulsot)
- mørkfarvet urin
- kløe i huden
- usædvanlig træthed eller udmattelse (sløvhed eller træthed)
- influenzalignende symptomer (led- og muskelsmerter med feber).

Kontakt lægen omgående, hvis du bemærker nogen af disse tegn under behandlingen med Yuvanci.

Yuvanci kan forårsage blodmangel (anæmi: lave niveauer af røde blodlegemer). **Kontakt lægen**, hvis du udvikler nogen af følgende, som kan være symptomer på blodmangel:

- svimmelhed
- træthed
- generel følelse af utilpashed
- svaghed
- hurtig puls
- hjertebanken (kraftige hjerteslag, der kan være hurtige eller uregelmæssige)
- bleghed.

Fortæl det til lægen, inden du tager tabletterne, hvis du har

- en kardiovaskulær lidelse (dvs. som har at gøre med hjerte og blodkar) bortset fra din pulmonale hypertension, herunder:
 - aorta- og mitralklapsygdom (problemer med hjerteklapperne, der kan påvirke blodgennemstrømningen)
 - perikardiekonstriktion (en tilstand, hvor perikardiet, dvs. sækken omkring hjertet, bliver stram, hvilket påvirker hjertets evne til at fungere korrekt)

- restriktiv eller kongestiv kardiomyopati (en lidelse, hvor hjertemusklens bliver stiv eller svag, hvilket fører til problemer med at pumpe blodet effektivt)
- venstre ventrikulær dysfunktion (en tilstand, hvor venstre side af hjertet har svært ved at pumpe blod effektivt til resten af kroppen)
- arytmier (unormale hjerterytmer)
- koronararteriesygdom (hjertesygdom forårsaget af forsnævring eller blokering af blodkar, der forsyner hjertemusklens)
- ukontrolleret hypertension (højt blodtryk, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret)
- problemer med dit blodtryk, såsom betydelige fald i blodtrykket, når du rejser dig op, eller når blodtrykket konstant er lavere end normalt
- en hvilken som helst arvelig sygdom, der medfører beskadigelse af nethinden (den lysfølsomme membran på bagsiden af øjet)
- et alvorligt leverproblem
- et alvorligt nyreproblem.

Kontakt lægen, før du bruger Yuvanci, hvis du har nyreproblemer. Du kan have en højere risiko for at få lavt blodtryk og blodmangel under behandling med Yuvanci.

Hos patienter med pulmonal veno-okklusiv sygdom (tilstopning af lungevenerne) kan brug af lægemidler til behandling af PAH, herunder Yuvanci, medføre lungeødem (ophobning af væske i lungerne). **Kontakt lægen omgående**, hvis du får tegn på lungeødem, mens du bruger Yuvanci, såsom:

- en pludselig, markant forværring af stakåndethed
- hoste
- træthed efter anstrengelse
- åndedrætsbesvær, mens du ligger fladt.

Fortæl det til lægen, før du tager Yuvanci, hvis du har en deformation af penis, såsom:

- skæv penis, en tilstand, hvor penis bliver krum, muligvis på grund af kavernøs fibrose (ardannelse af visse væv i penis).
- Peyronies sygdom, en tilstand hos voksne mænd, hvor de har en 'plaque' af arvæv, der kan mærkes, ledsaget af en krumhed af penis.
- eller en tilstand, der kan disponere dig for priapisme (langvarig og smertefuld rejsning, som kan forekomme uden seksuel stimulering), for eksempel unormale røde blodlegemer (seglcelleanæmi), kræft i knoglemarven (myelomatose) eller blodkræft (leukæmi).

Søg omgående læge, hvis du under behandlingen med Yuvanci får en rejsning, der varer i mere end 4 timer.

Der er forekommet problemer med synet og pludseligt synstab under brug af tadalafil og PDE5-hæmmere. Hvis du oplever pludselig synsnedsettelse eller synstab, eller dit syn bliver forvrænget eller sløret under behandlingen, skal du holde op med at tage Yuvanci og **omgående kontakte lægen**.

Der er set nedsat hørelse eller pludseligt høretab hos nogle patienter, der tager tadalafil. Det vides ikke, om disse hændelser er direkte relateret til tadalafil, men du skal **omgående kontakte lægen**, hvis du oplever nedsat hørelse eller pludseligt høretab.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn og unge under 18 år, da Yuvanci ikke er blevet undersøgt hos børn.

Brug af andre lægemidler sammen med Yuvanci

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Tag ikke Yuvanci, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- riociguat (et lægemiddel til behandling af PAH og kronisk tromboembolisk pulmonal hypertension)
- nitrater såsom nitroglycerin, isosorbid og amylnitrat (mod bryst smerter)

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler, herunder:

Lægemidler, der kan reducere virkningen af Yuvanci ved at reducere mængden af Yuvanci i blodet, herunder:

- prikbladet perikon, Johannesurt (et urtepræparat, der bruges til behandling af depression)
- phenytoin (et lægemiddel, der bruges til behandling af krampeanfald)
- rifampicin (et antibiotikum der bruges til behandling af infektioner).

Lægemidler, der kan øge risikoen for bivirkninger af Yuvanci, herunder:

- clarithromycin, telithromycin, ciprofloxacin, erythromycin (antibiotika der bruges til behandling af infektioner)
- ritonavir, saquinavir (bruges til behandling af hiv-infektioner)
- doxazosin (bruges til at behandle forhøjet blodtryk eller prostataproblemer)
- nefazodon (bruges til behandling af depression)
- ketoconazol (undtagen når det bruges i shampoo), fluconazol, itraconazol, miconazol, voriconazol (lægemidler, der bruges mod svampeinfektioner)
- amiodaron (bruges til at styre hjerterytmen)
- ciclosporin (bruges til at forebygge afstødning af et organ efter transplantation), diltiazem, verapamil (bruges til behandling af forhøjet blodtryk eller specifikke hjerteproblemer)
- lægemidler, der ligner prostacyclin, f.eks. epoprostenol og iloprost (bruges til behandling af PAH, arvæv i lungerne og åreforkalkning)

Brug af Yuvanci sammen med mad og alkohol

Hvis du tager piperin som kosttilskud, kan det ændre den måde, som kroppen reagerer på visse lægemidler på, herunder Yuvanci. Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis dette er tilfældet.

At drikke alkohol kan midlertidigt sænke blodtrykket. Hvis du har taget eller planlægger at tage Yuvanci, skal du undgå at drikke for meget (over 5 genstande alkohol), da dette kan øge risikoen for, at du bliver svimmel, når du rejser dig op.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du tager dette lægemiddel.

Yuvanci må ikke tages under graviditeten, da det kan skade et ufødt barn. Se afsnit 2 "Tag ikke Yuvanci".

- Hvis der er mulighed for, at du kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention, mens du tager Yuvanci. Tal med lægen om prævention.
- Tag ikke Yuvanci, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid.
- Hvis du bliver gravid eller får mistanke om, at du er gravid, mens du er i behandling med Yuvanci eller kort tid efter, at du er holdt op med at tage Yuvanci (op til 1 måned), skal du **omgående kontakte lægen**.

Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, vil lægen bede dig om at tage en graviditetstest, før du begynder med at tage Yuvanci, og med jævne mellemrum (én gang om måneden) under behandlingen med Yuvanci.

Det vides ikke, om Yuvanci går over i modermælken. Du må ikke amme, mens du er i behandling med Yuvanci. Tal med lægen, hvis du planlægger at amme. Se afsnit 2 "Tag ikke Yuvanci".

Frugtbarhed

Yuvanci kan forårsage nedsat sædkvalitet hos mænd. Tal med lægen, hvis du planlægger at få børn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Yuvanci kan give bivirkninger, såsom hovedpine og lavt blodtryk (beskrevet i afsnit 4), og de symptomer, du har i forbindelse med pulmonal arteriel hypertension, kan også gøre det mindre sikkert for dig at færdes i trafikken. Tjek omhyggeligt, hvordan du reagerer på Yuvanci, før du kører bil eller bruger maskiner.

Yuvanci indeholder lactosemonohydrat og natrium

- Yuvanci indeholder lactosemonohydrat. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.
- Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Yuvanci

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis for Yuvanci er én tablet 10 mg/40 mg én gang dagligt. I nogle situationer kan lægen beslutte, at du skal begynde med en lavere dosis på 10 mg/20 mg én gang dagligt. Det giver kroppen mulighed for at vænne sig til det nye lægemiddel. Hvis du tåler denne dosis, vil lægen derefter øge din dosis til én tablet på 10 mg/40 mg én gang dagligt.

Du skal sluge tabletten hel med et glas vand. Du må ikke tygge eller dele tabletten. Du kan tage Yuvanci med eller uden mad. Det er bedst at tage tabletten på samme tidspunkt hver dag.

Hvis du har taget for meget Yuvanci

Kontakt omgående lægen eller apotekspersonalet. Du kan få en eller flere af de bivirkninger, der er beskrevet i afsnit 4.

Hvis du har glemt at tage Yuvanci

Hvis du har glemt at tage Yuvanci, skal du tage en dosis, så snart du kommer i tanke om det. Herefter skal du fortsætte med at tage tabletterne på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Yuvanci

Yuvanci er en behandling, som du skal blive ved med at tage for at holde din PAH under kontrol. Du må ikke holde op med at tage Yuvanci, medmindre du har aftalt det med lægen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Bivirkningerne nedenfor er blevet set med Yuvanci eller er tidligere blevet indberettet med de aktive stoffer (macitentan eller tadalafil) i Yuvanci og kan også forekomme med Yuvanci.

Hvis du oplever nogen af følgende bivirkninger, skal du stoppe med at tage lægemidlet og omgående søge læge:

- Alvorlige allergiske reaktioner (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).
 - Symptomerne omfatter hævede øjenomgivelser, hævelser i ansigt, læber, tunge eller svælg, hvilket kan være livstruende, hvis svælget hæver op og blokerer luftvejene. Søg omgående læge, hvis du oplever nogen af disse symptomer under behandling med Yuvanci.
- Brystmerter (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer).
 - Søg omgående læge, hvis du oplever brystmerter under behandlingen med Yuvanci. Brug ikke nitrater til at behandle dine symptomer.
- Priapisme, en langvarig og muligvis smertefuld rejsning, som kan forekomme uden seksuel stimulering (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
 - Søg omgående læge, hvis du oplever en rejsning, der varer i mere end 4 timer under behandlingen med Yuvanci.
- Pludseligt synstab eller forvrænget, dæmpet, sløret centralt syn eller pludselig synsnedsættelse. (Det vides ikke, hvor ofte disse bivirkninger forekommer).
 - Søg omgående læge, hvis du oplever nogen af disse symptomer under behandlingen med Yuvanci.

Andre bivirkninger omfatter

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Ødem/væskeretention (hævelse), særligt omkring ankler og fødder
- Hovedpine
- Anæmi (blodmangel, lavt antal røde blodlegemer) eller nedsat hæmoglobin (proteinet i røde blodlegemer, der transporterer ilt rundt i kroppen)
- Kvalme
- Dyspepsi (fordøjelsesbesvær)
- Mavesmerter
- Ubehag i maven
- Nasopharyngitis (betændelse i svælg og næse)
- Bronkitis (betændelse i luftvejene)
- Myalgi (muskelsmerter)
- Rygsmerter
- Smerter i arme og ben
- Blussen (hudrødme)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Opkastning
- Gastroesophageal reflukssygdom (halsbrand/opstød)
- Synkope (besvimelse)
- Migræne
- Influenza
- Urinvejsinfektion (blærebetændelse)
- Luftvejsinfektion (betændelse i brystkasse eller næse, bihuler eller svælg, forkølelse)
- Pharyngitis (betændelse i svælg)
- Epistaxis (næseblod)
- Hjerteranken (kraftige hjerteslag, der kan være hurtige eller uregelmæssige)
- Takykardi (hurtige hjerteslag)
- Forhøjede levertal, påvist i blodprøver
- Leukopeni (lavt niveau af hvide blodlegemer)
- Trombocytopeni (lavt niveau af blodplader, som er komponenter, der hjælper blodet med at størkne)

- Hypotension (lavt blodtryk)
- Sløret syn
- Øget livmoderblødning
- Udslæt
- Overfølsomhed (allergiske reaktioner), herunder kløe

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Krampeanfald
- Forbigående amnesi (forbigående hukommelsestab)
- Pludselig hjertedød (hvor hjertet uventet holder op med at slå, hvilket fører til bevidstløshed og død)
- Urticaria (nældefeber)
- Hyperhidrose (overdreven svedtendens)
- Penisblødning
- Hæmatospermi (blod i sæd og/eller urin)
- Tinnitus (ringen for ørerne)
- Hæmaturi (blod i urinen)

Ikke kendt (kan ikke estimeres)

- Stroke
- Myokardieinfarkt (hjerteanfald)
- Ustabil angina pectoris (brystsmerter)
- Ventrikulær arytmi (unormal hjerterytme, som stammer fra de nedre hjertekamre)
- Stevens-Johnsons syndrom (kraftigt udslæt med blæredannelse og afskalning af huden, særligt omkring munden, næsen, øjnene og kønsorganerne)
- Eksfoliativ dermatitis (afskalning af huden)
- Retinal vaskulær okklusion (blodprop i blodkarrene i øjet, som kan forårsage sløret syn eller blindhed)
- Synsfeltdefekt
- Pludseligt høretab

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du, eller dine pårørende, kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke Yuvanci efter den udløbsdato, der står på kartonen og blisteren efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Yuvanci indeholder:

Aktive stoffer: macitentan og tadalafil.

Hver 10 mg/20 mg filmovertrukket tablet indeholder 10 mg macitentan og 20 mg tadalafil.

Hver 10 mg/40 mg filmovertrukket tablet indeholder 10 mg macitentan og 40 mg tadalafil.

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne

Hydroxypropylcellulose

Lavsubstitueret hydroxypropylcellulose (E463a)

Lactosemonohydrat (se afsnit 2 "Yuvanci indeholder lactose ")

Magnesiumstearat (E470b)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460i)

Polysorbat 80 (E433)

Povidon (E1201)

Natriumstivelsesglykolat (se afsnit 2 "Yuvanci indeholder natrium")

Natriumlaurylsulfat.

Filmovertræk

Hypromellose

Lactosemonohydrat

Titandioxid (E171)

Triacetin (E1518)

Talcum (E553b).

Yuvanci 10 mg/20 mg filmovertrukne tabletter indeholder også rød jernoxid (E172) og gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Yuvanci 10 mg/20 mg filmovertrukne tabletter er lyserøde, aflange tabletter præget med "MT" på den ene side og "1020" på den anden side. Yuvanci 10 mg/20 mg leveres som 30 × 1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkeltdosisblister af aluminium med tørremiddel.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmovertrukne tabletter er hvide til næsten hvide, aflange tabletter præget med "MT" på den ene side og "1040" på den anden side. Yuvanci 10 mg/40 mg leveres som 30 × 1 filmovertrukne tabletter i perforerede enkeltdosisblister af aluminium med tørremiddel.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgien

Fremstiller

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
medinfo-de@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: 800 29 504
info_belux@its.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: 0800 242 42 42
info_nl@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.