

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Yuvanci 10 mg/20 mg filmuhúðaðar töflur

Yuvanci 10 mg/40 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Yuvanci 10 mg/20 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg macitentan og 20 mg tadalafil.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg macitentan og 40 mg tadalafil.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 10 mg/20 mg filmuhúðuð tafla inniheldur u.þ.b. 147 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Hver 10 mg/40 mg filmuhúðuð tafla inniheldur u.þ.b. 253 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Yuvanci 10 mg/20 mg filmuhúðaðar töflur

Bleikar, ílangar 13 mm × 6 mm filmuhúðaðar töflur með áletruninni „1020“ á annarri hliðinni og „MT“ á hinn hliðinni.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar eða næstum hvítar, ílangar 15 mm × 7 mm filmuhúðaðar töflur með áletruninni „1040“ á annarri hliðinni og „MT“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Yuvanci er ætlað sem langtíma uppbótarmeðferð við lungnaháþrýstingi hjá fullorðnum sjúklingum í WHO virkniflokki II til III sem eru þegar á samsettri meðferð með macitentani og tadalafil í aðskildum töflum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Aðeins læknir með reynslu af meðferð lungnaháþrýstings á að hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Yuvanci er ein 10 mg/40 mg tafla til inntöku einu sinni á dag.

- Sjúklingar sem fá macitentan 10 mg og tadalafil 40 mg í aðskildum töflum eiga að fá Yuvanci 10 mg/40 mg töflu
- Sjúklingar sem fá macitentan 10 mg og tadalafil 20 mg í aðskildum töflum eiga að fá Yuvanci 10 mg/20 mg töflu. Skammtinn má auka í 10 mg/40 mg einu sinni á dag eftir þoli.

Yuvanci á að taka á hverjum degi, nokkurn veginn á sama tíma dag hvern.

Skammtur sem gleymist

Ef sjúklingur gleymir Yuvanci skammti á hann að taka skammtinn eins fljótt og mögulegt er og taka næsta skammt á venjulegum tíma samkvæmt áætlun. Ekki á að taka tvo skammta á sama tíma ef skammtur hefur gleymst.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum eldri en 65 ára (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Notkun Yuvanci er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem gangast undir skilun eða hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.). Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga eða meðalskerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2.)

Skert lifrastarfsemi

Yuvanci má ekki að nota hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi, með eða án skorpulifrar (Child-Pugh flokkur C) eða klínískt marktæka hækkun amínótransferasa í lifur sem er meiri en 3 föld eðlileg efri mörk ($> 3 \times \text{ULN}$) (sjá kafla 4.3). Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga eða meðalskerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A eða B) (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Yuvanci hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagiöf

Til inntöku.

Ekki er hægt að brjóta filmuhúðuðu töflurnar og þær á að gleypa heilar með vatni, með eða án matar. Áhrif þess að brjóta eða mylja töflurnar voru ekki rannsökuð.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Brátt hjartadrep á seinustu 90 dögum
- Meðganga (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Konur sem geta orðið þungaðar sem nota ekki örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Brjóstagiöf (sjá kafla 4.6).
- Sjúklingar með verulega skerta lifrastarfsemi, með eða án skorpulifrar (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.2 og 4.4).
- Upphafsgildi amínótransferasa í lifur (aspartat amínótransferasa (ASAT) og/eða alanín amínótransferasa (ALAT) $> 3 \times \text{ULN}$) (sjá kafla 4.2 og 4.4).
- Verulegur lágbryggingur ($< 90/50$ mm Hg).
- Gjöf samhliða nítrötum eða gúanýlat cýclasa örvum (eins og riociguat, sjá kafla 4.5).
- Sjúklingar með sögu um framlægan sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (NAION).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Lifrarstarfsemi

Hækkun amínótransferasa í lifur (ASAT og ALAT) hefur tengst lungnaháþrýstingi og endóthelín viðtakablokkum (sjá kafla 4.8). Yuvanci má ekki nota hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi, með eða án skorpulifrar (Child-Pugh flokkur C) eða hækkaðan amínótransferasa í lifur sem er meira en 3 föld eðlileg efri mörk ($> 3 \times \text{ULN}$). Mæla á lifrarensím áður en notkun Yuvanci hefst (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna um lifrarskaða og mánaðarlegt eftirlit með ALAT og ASAT er ráðlagt. Ef viðvarandi óútskýrð klínískt mikilvæg hækkun amínótransferasa kemur fram eða ef hækkunin er samhliða hækkun bilirúbíns $> 2 \times \text{ULN}$, eða klínískum einkennum lifrarskaða (t.d. gulu) á að hætta meðferð með Yuvanci.

Íhuga má að hefja meðferð með Yuvanci aftur þegar gildi lifrarensíma eru aftur orðin innan eðlilegra marka hjá sjúklingum sem eru án klínískra einkenna lifrarskaða. Mælt er með að leita ráða hjá sérfræðingi í lifrarsjúkdómum.

Notkun hjá konum sem geta orðið þungaðar

Meðferð með Yuvanci á aðeins að hefja hjá konum sem geta orðið þungaðar þegar þungun hefur verið útilokuð, viðeigandi ráðgjöf um getnaðarvarnir hefur verið veitt og öruggar getnaðarvarnir eru notaðar (sjá kafla 4.3 og 4.6). Konur eiga ekki að verða þungaðar í einn mánuð eftir að meðferð með Yuvanci hefur verið hætt. Mánaðarleg þungunarpróf eru ráðlögð meðan á meðferð með Yuvanci stendur til að greina þungun snemma.

Þéttni hemóglóbíns

Minnkuð þéttni hemóglóbíns hefur verið tengd endóthelín viðtakablokkum þ.m.t. macitentan (sjá kafla 4.8). Í samanburðarannsóknum með lyfleysu var macitentan-tengd lækkun hemóglóbíns ekki stigvaxandi, náði jafnvægi eftir fyrstu 4-12 vikur meðferðar og hélst stöðug við langvarandi meðferð. Greint hefur verið frá tilvikum blóðleysis þar sem þörf var á gjöf blóðkorna vegna macitentans og annarra endóthelín viðtakablokka. Ekki er mælt með að hefja gjöf Yuvanci hjá sjúklingum með alvarlegt blóðleysi. Mælt er með því að blóðrauðapéttni sé athuguð áður en meðferð með Yuvanci er hafin og mælingar séu endurteknar meðan á meðferð stendur samkvæmt klínískum ábendingum.

Teppusjúkdómur í lungnabláæðum

Greint hefur verið frá lungnabjúgstilfellum við notkun æðavíkkandi lyfja (aðallega prostacýklína) hjá sjúklingum með teppusjúkdóm í lungnabláæðum. Af þessum sökum, ef teikn um lungnabjúg koma fram þegar Yuvanci er gefið sjúklingum með lungnaháþrýsting, ætti að íhuga möguleika á teppusjúkdómi í lungnabláæðum. Þar sem klínískar upplýsingar um gjöf Yuvanci hjá sjúklingum með teppusjúkdóm í bláæðum liggja ekki fyrir er gjöf Yuvanci hjá þessum sjúklingum ekki ráðlögð.

Sjón

Greint hefur verið frá sjónskerðingu þ.m.t. miðlægum vessandi æðu- og sjónukvilla (CSCR) og framlægum sjónaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (NAION)) í tengslum við notkun tadafils og annarra PDE5 hemla. Flest tilvik CSCR gengu til baka af sjálfu sér þegar notkun tadafils var hætt. Greining niðurstaðna úr áhorfsrannsókn bendir til aukinnar hættu á bráðu NAION hjá körlum með stinningarvanda eftir útsetningu fyrir tadafili eða öðrum PDE5 hemlum. Ráðleggja á öllum sjúklingum sem taka Yuvanci að hafa strax samband við lækni og hætta töku Yuvanci ef þeir finna fyrir skyndilegri sjónskerðingu, minnkaðri sjónskerpu og/eða brenglaðri sjón (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar með þekkta arfgenga sjónuhrörnun, þ.m.t. sjónufrekur, tóku ekki þátt í klínísku rannsóknunum og notkun hjá þessum sjúklingum er ekki ráðlögð.

Skyndilegt heyrnarskerðing eða heyrnarleysi

Greint hefur verið frá skyndilegu heyrnarleysi eftir notkun tadalafils. Þótt aðrir áhættuþættir hafi verið til staðar í sumum þessara tilvika (svo sem aldur, sykursýki, háþrýstingur og saga um heyrnarleysi og tengdir bandvefsjúkdómar) á að ráðleggja sjúklingum að leita tafarlaust til læknis við skyndilega heyrnarskerðingu eða heyrnarleysi.

Standpína og aflögun getnaðarlíms

Greint hefur verið frá standpínu hjá körlum sem fá PDE5 hemla. Sjúklingum sem fá stinngu sem varir í 4 klst. eða lengur á að ráðleggja að leita læknishjálp tafarlaust. Ef standpína er ekki meðhöndluð tafarlaust geta vefir í getnaðarlim skemmst og valdið varanlegu getuleysi. Yuvanci á að nota með varúð hjá sjúklingum með vanskapaðan getnaðarlim (svo sem beygðan lim, bandvefshersli í lim eða Peyronies sjúkdóm) eða sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið sístöðu reðurs (svo sem sigðfrumublóðleysi, mergæxli eða hvítblæði).

Skert nýrnastarfsemi

Engin reynsla er af notkun Yuvanci hjá sjúklingum sem gangast undir skilun, þess vegna er Yuvanci ekki ráðlagt hjá þessum hóp. Notkun Yuvanci hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2 og 5.2). Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi geta verið í aukinni hættu á lágum blóðþrýstingi og blóðleysi meðan á meðferð með macitentan stendur. Þess vegna á að íhuga eftirlit með blóðþrýstingi og hemóglóbíni meðan á notkun Yuvanci stendur.

Milliverkanir

Forðast á notkun Yuvanci hjá sjúklingum sem nota öfluga CYP3A4 virkja til langs tíma og er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem nota öfluga CYP3A4 hemla samhliða. Gæta á varúðar þegar Yuvanci er gefið samhliða bæði meðalöflugum CYP3A4 og CYP2C9 hemlum (sjá kafla 4.5).

Hjarta- og æðasjúkdómar

Notkun Yuvanci er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með einhverja eftirfarandi hjarta- og æðasjúkdóma þar sem klínískar upplýsingar eru ekki fyrir hendi.

- klínískt marktækur ósæðar- og míturlokusjúkdómur
- herpingur í gollurshúsi
- takmarkandi- eða blóðríkishjartavöðvakvilli
- veruleg starfstruflun í vinstri slegli
- lífshættulegar taktruflanir
- kransæðasjúkdómur með einkennum
- háþrýstingur sem ekki hefur náðst stjórn á.

Tadalafil hefur altæka æðavíkkandi eiginleika sem geta valdið tímabundinni blóðþrýstingslækkun. Læknar eiga að íhuga vandlega hvort þessi æðavíkkandi áhrif geti haft skaðleg áhrif hjá sjúklingum með ákveðna undirliggjandi sjúkdóma eins og verulega hindrun á útflæði vinstri slegils, vökvaskerðingu, lágþrýsting vegna truflunar í ósjálfráða taugakerfinu eða hjá sjúklingum með lágþrýsting í hvíld.

Hjá sjúklingum sem taka alfa₁ blokka getur samhliðagjöf tadalafils valdið lágþrýstingi með einkennum hjá sumum sjúklingum. Þess vegna er samsetningin Yuvanci og doxazosin ekki ráðlögð.

Í tvíblinda hluta A DUE rannsóknarinnar var greint frá hjartabilun (n=4) innan mánaðar frá því meðferð með Yuvanci hófst hjá sjúklingum eldri en 65 ára sem höfðu ekki fengið sérstök lyf við

lungnaháprýstingi áður. Tvö af fjórum tilvikum gengu til baka meðan á meðferðinni stóð, þar sem hinir tveir einstaklingarnir hættu í meðferðinni vegna annarra aukaverkana [nýstaðfest greining á teppusjúkdómi í lungnabláðum (útlökun samkvæmt rannsóknaráætlun) og blóðleysi].

Hjálparefni með þekkt áhrif

Yuvanci inniheldur laktósaeinhýdrat. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjahvarfamilliverkanir

Áhrif annarra lyfja á Yuvanci

Öflugir CYP3A4 virkjar

Öflugir CYP3A4 virkjar m.a. rifampicin, jóhannesarjurt, carbamazepin og phenytoin geta dregið úr verkun Yuvanci. Forðast á samhliðanotkun Yuvanci.

Rifampicin (600 mg daglega) dregur úr útsetningu fyrir macitentan um 79% við jafnvægi en hafði ekki áhrif á útsetningu fyrir virku umbrotsefni þess.

Rifampicin (600 mg daglega) dró um 88% úr AUC fyrir tadalafil og C_{max} um 46% samanborið við AUC og C_{max} gildi fyrir tadalafil eitt og sér (10 mg).

Öflugir CYP3A4 hemlar

Samsetningin Yuvanci og öflugir CYP3A4 hemlar eins og itraconazol, ketoconazol, voriconazol, clarithromycin, telithromycin, nefazodon, ritonavir og saquinavir er ekki ráðlögð.

Ketoconazol (400 mg daglega) jók útsetningu fyrir macitentan u.þ.b. 2 falt. Útsetning fyrir virku umbrotsefni macitentans minnkaði um 26%.

Ketoconazol (200 mg daglega) jók útsetningu (AUC) fyrir stökum skammti af tadalafili (10 mg) 2 falt og C_{max} um 15% samanborið við AUC og C_{max} gildi fyrir tadalafil eitt og sér.

Ketoconazol (400 mg daglega) jók útsetningu (AUC) fyrir stökum skammti af tadalafili (20 mg) 4 falt og C_{max} um 22%.

Ritonavir (200 mg tvisvar á dag) sem er CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 hemill jók útsetningu (AUC) fyrir stökum skammti af tadalafili (20 mg) 2 falt án breytinga á C_{max} .

Ritonavir (500 mg eða 600 mg tvisvar á dag) jók útsetningu (AUC) fyrir stökum skammti af tadalafili (20 mg) um 32% og C_{max} minnkaði um 30%.

Meðalöflugir tvíþættir CYP3A4 og CYP2C9 hemlar

Gæta á varúðar þegar Yuvanci er gefið samhliða meðalöflugum tvíþættum CYP3A4 og CYP2C9 hemlum (t.d. fluconazol og amiodaron).

Gjöf 400 mg á dag af meðalöfluga tvíþætta CYP3A4 og CYP2C9 hemlinum fluconazol getur aukið útsetningu fyrir macitentan u.þ.b. 3,8 falt samkvæmt lífeðlisfræðilegu lyfjahvarfalíkani. Hins vegar var engin breyting sem skiptir máli klínískt á útsetningu fyrir virku umbrotsefni macitentans. Hafa þarf í huga óvissu í niðurstöðum þessara líkana.

Samhliðagið meðalöfluga CYP3A4 hemla og meðalöfluga CYP2C9 hemla

Gæta á varúðar við samhliðagið meðalöflugs CYP3A4 hemil (t.d. ciprofloxacin, cyclosporin, diltiazem, erythromycin, verapamil) og meðalöflugs CYP2C9 hemils (t.d. miconazol og piperin), og Yuvanci.

Samhliðagið meðalöfluga CYP3A hemla

Cyclosporin A (100 mg tvisvar á dag) sem er samsettur CYP3A4 og OATP hemill breytti ekki útsetningu fyrir macitentan og virku umbrotsefni þess við jafnvægi sem skiptir máli klínískt í *in vivo* rannsóknum.

Áhrif Yuvanci á önnur lyf

Getnaðarvarnartöflur til inntöku

Í *in vivo* rannsóknum hafði macitentan 10 mg einu sinni á dag ekki áhrif á lyfjahlvörf getnaðarvarnarlyfja til inntöku (norethisteron 1 mg og ethinyl estradiol 35 µg). Við jafnvægi jók tadalafilef (40 mg einu sinni á dag) útsetningu (AUC) fyrir ethinylestradioli um 26% og C_{max} um 70% miðað við getnaðarvarnarlyf til inntöku sem gefið er ásamt lyfleysu. Tadalafilef hafði engin tölfraðileg marktæk áhrif á levonorgestrel sem bendir til þess að áhrif á ethinylestradiol eru vegna hömlunar á súlfóneringu í þörmum af völdum tadalafilefs. Klínísk þýðing þessarar niðurstöðu er óljós en notkun öruggar getnaðarvarnar er tilskilin hjá þeim sem nota Yuvanci (sjá kafla 4.6).

Terbutalin

Gera má ráð fyrir svipaðri aukningu AUC og C_{max} með ethinylestradioli samhliða gjöf terbutalins með inntöku, sennilega vegna hömlunar á súlfóneringu í þörmum af völdum tadalafilefs. Klínísk þýðing þessarar niðurstöðu er óljós.

CYP1A2 hvarfefni (t.d. theophyllin)

Þegar tadalafilef 10 mg var gefið ásamt theophyllini (ósértækur fosfódiesterasahemill) urðu engar lyfjahlvarfamilliverkanir. Einu lyfhrifin voru smávægileg hjartsláttaraukning (3,5 slög á mínútu).

CYP2C9 hvarfefni (t.d. R-warfarin)

Macitentan 10 mg sem gefið var í endurteknum skömmtum einu sinni á dag hafði engin áhrif á útsetningu fyrir S-warfarini (CYP2C9 hvarfefni) eða R-warfarini (CYP3A4 hvarfefni) eftir stakan 25 mg skammt af warfarini. Macitentan hafði ekki áhrif á lyfhrif warfarins á INR-gildi. Warfarin hafði ekki áhrif á lyfjahlvörf macitentans og virks umbrotsefnis þess. Tadalafilef (10 og 20 mg) hafði engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu (AUC) fyrir S-warfarini eða R-warfarini og tadalafilef hafði ekki áhrif á breytingar á prótombíntíma sem warfarin veldur og hafði engin áhrif á lengingu blæðingartíma sem acetylsalicylsýra veldur.

P-glycoprótein hvarfefni (t.d. digoxin)

Tadalafilef (40 mg einu sinni á dag) hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahlvörf digoxins (P-gp hvarfefni).

Lyf sem eru hvarfefni fyrir viðnámsprótein brjóstakrabbameins (BCRP):

Í *in vivo* rannsóknum hafði macitentan 10 mg einu sinni á dag ekki áhrif á lyfjahlvörf lyfja sem eru hvarfefni fyrir BCRP (riociguat 1 mg, rosuvastatin 10 mg).

Lyfhrifamilliverkanir

Nítröt

Í klínískum rannsóknum jók tadalafilef (5, 10 og 20 mg) blóðþrýstingslækkandi áhrif nítrata. Þessi milliverkun stóð yfir lengur en 24 klst. og var ekki greinanleg 48 klst. eftir síðasta skammt tadalafilefs. Því má ekki gefa sjúklingum Yuvanci sem nota lífræn nítröt á einhverri mynd t.d. nitroglycerin, isosorbíð og amýlnítrít (sjá kafla 4.3).

Riociguat

Í klínískum rannsóknum jók riociguat blóðþrýstingslækkandi áhrif PDE5 hemla. Ekkert benti til hagstæðra klínískra áhrifa samsetningarinnar á rannsóknarþýðið. Ekki á að nota riociguat samhliða PDE5 hemlum þ.m.t. tadalafil (sjá kafla 4.3).

Blóðþrýstingslækkandi lyf (þ.m.t. kalsíumgangalokar)

Samhliðagjöf doxazosins (4 og 8 mg á dag) og tadalafilis (5 mg daglega og 20 mg sem stakur skammtur) eykur verulega blóðþrýstingslækkandi áhrif þessa alfablokka. Áhrifin vara a.m.k. í 12 klst. og geta verið með einkennum þ.m.t. yfirlið. Því er ekki mælt með þessari samsetningu. Í rannsóknum á milliverkunum sem gerðar voru á takmörkuðum hópi heilbrigðra sjálfboðaliða var ekki tilkynnt um þessi áhrif við notkun alfuzosins eða tamsulosins.

Hjá sjúklingum sem fá blóðþrýstingslækkandi lyf samhliða getur tadalafil 20 mg valdið blóðþrýstinglækkun sem (að undanteknu doxazosini – sjá hér fyrir ofan) er yfirleitt minni háttar og ólíklegt er að það skipti máli klínískt.

Alkóhól

Gjöf tadalafilis (10 mg eða 20 mg) hafði engin áhrif á þéttni alkóhóls. Auk þess fundust engar breytingar á þéttni tadalafilis eftir samhliða notkun alkóhóls. Tadalafil (20 mg) jók ekki meðalblóðþrýstingslækkun af völdum áfengis (0,7 g/kg eða u.þ.b. 180 ml af 40% alkóhóli [vodka] hjá 80 kg karli) en hjá einhverjum varð vart við stöðubundinn svima og réttstöðuþrýstingsfall. Gera á sjúklingum grein fyrir þessum hugsanlegu aukaverkunum. Tadalafil (10 mg) jók ekki áhrif áfengis á skilvitlega starfsemi.

Prostacyklín og hliðstæður þess eins og epoprostenol eða iloprost

Verkun og öryggi Yuvanci þegar það er gefið samhliða prostacyklíni eða hliðstæðum þess hefur ekki verið rannsakað í klínískum samanburðarrannsóknum. Þess vegna er ráðlagt að gæta varúðar við samhliðagjöf.

Meðferð við getuleysi

Öryggi og verkun samsetningarinnar tadalafilis og annarra PDE5 hemla eða annarra meðferða við getuleysi hefur ekki verið rannsakað. Upplýsa á sjúklinga um að nota ekki Yuvanci ásamt þessum lyfjum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar / Getnaðarvörn hjá körlum og konum

Meðferð með Yuvanci á aðeins að hefja hjá konum sem geta orðið þungaðar þegar þungun hefur verið útilokuð, viðeigandi ráðgjöf um getnaðarvarnir hefur verið veitt og öruggar getnaðarvarnir eru notaðar (sjá kafla 4.3 og 4.4). Konur eiga ekki að verða þungaðar í einn mánuð eftir að meðferð með Yuvanci hefur verið hætt. Mánaðarleg þungunarpróf eru ráðlögð meðan á meðferð með Yuvanci stendur til að greina þungun snemma.

Ekki má nota Yuvanci á meðgöngu hjá konum sem geta orðið þungaðar sem nota ekki örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.3).

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Yuvanci hjá þunguðum konum.

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun macitentans hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir á macitentani hafa sýnt eiturveirverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg hættu fyrir menn er enn ekki þekkt.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun tadafils hjá þunguðum konum.

Ekki má nota Yuvanci á meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort virku efni Yuvanci skiljist út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að macitentan skiljast út í móðurmjólk dýra (sjá ítarlegri upplýsingar í kafla 5.3).

Konur með barn á brjósti mega ekki nota Yuvanci (sjá kafla 4.3).

Frjósemi hjá körlum

Rýrnun eistapípla hjá karlkynsdýrum kom fram eftir meðferð með macitentani (sjá kafla 5.3). Fækkun sæðfrumna kom fram hjá sjúklingum sem taka endóthelín viðtakablokka. Eins og aðrir endóthelín viðtakablokkar getur macitentan haft skaðleg áhrif á sæðismyndun hjá körlum.

Tvær klínískar rannsóknir með tadafili benda ekki til skertrar frjósemi hjá mönnum, þótt fækkun sæðfrumna hafi sést hjá einhverjum körlum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Yuvanci hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þrátt fyrir það geta aukaverkanir (t.d. höfuðverkur, lágþrýstingur) haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8). Sjúklingar eiga að vera meðvitaðir um áhrif Yuvanci á þá áður en þeir aka eða stjórna vélum.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar (sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu Yuvanci) úr sameinuðum upplýsingum úr tvíblindu / opnu rannsókninni voru blóðleysi/lækkun hemóglóbíns (22,2%), bjúgur/vökvasöfnun (17,3%) og höfuðverkur (14,1%). Í rannsókninni var algengasta alvarlega aukaverkunin blóðleysi (1,1% eða 2 sjúklingar), síðan hjartsláttarónot, lágþrýstingur, milliblæðingar, bjúgur/vökvasöfnun og influensa þar sem hver aukaverkun kom fram hjá 1 sjúklingi (0,5%)

Tafla með aukaverkunum

Öryggisupplýsingar sem koma fram hér á eftir byggjast á upplýsingum um Yuvanci og þekktum öryggisupplýsingum stöku þáttanna macitentans og tadafils.

Upplýsingar um öryggi Yuvanci voru fengnar úr tvíblindri klínískri 3. stigs rannsókn (A DUE) með virkum samanburði og opinni framhaldsrannsókn með sjúklingum með lungnaháþrýsting. Alls fengu 185 sjúklingar Yuvanci þar sem miðgildi útsetningar fyrir Yuvanci var 59,9 vikur.

Þekktar aukaverkanir macitentans og tadafils sem komu ekki fram í A DUE rannsókninni eru í töflu 1 samkvæmt lyfjaupplýsingum fyrir stöku þættina macitentan og tadafil.

Aukaverkanirnar eru taldar upp samkvæmd MedDRA líffæraakerfi og tíðni. Tíðniflokkun er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); og tíðni ekki

þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting, meðhöndlaðir með Yuvanci, macitentan og/eða tadalaflil		
Líffæraflokkur	Aukaverkanir	Tíðni^a
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Berkjubólga ^b	Mjög algengar
	Inflúensa	Algengar
	Þvagfærasýking	Algengar
	Sýking í efri hluta öndunarveg	Algengar
	Kokbólga ^b	Algengar
Blóð og eitlar	Blóðleysi/lækkun hemóglóbíns ^f	Mjög algengar
	Hvítfrumnafæð	Algengar
	Blóðflagnafæð ^a	Algengar
Ónæmiskerfi	Ofnæmi ^a (m.a. kláði ^d)	Algengar
	Ofnæmisbjúgur ^a	Algengar
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar
	Yfirlið	Mjög algengar
	Mígreni ^a	Algengar
	Flog ^e	Sjaldgæfar
	Tímabundið minnisleysi ^e	Sjaldgæfar
	Slag ^e (m.a. blæðingartilvik)	Tíðni ekki þekkt ^f
Augu	Þokusjón	Algengar
	Framlægur sjóntaugarkvilli vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (NAION) ^e	Tíðni ekki þekkt ^f
	Stífla í sjónuæðum ^e	Tíðni ekki þekkt ^f
	Galli á sjónsviði ^e	Tíðni ekki þekkt ^f
	Miðlægur vessandi æðu- og sjónukvilli (CSCR) ^e	Tíðni ekki þekkt ^f
Eyru og vöndurhús	Eyrnasuð ^e	Sjaldgæfar
	Skyndilegt heyrnarleysi ^e	Tíðni ekki þekkt ^f
Hjarta	Hjartsláttarónot	Algengar
	Hraður hjartsláttur ^a	Algengar
	Skyndilegur hjartadauði ^e	Sjaldgæfar
	Hjartadrep ^e	Tíðni ekki þekkt ^f
	Hvikul hjartaöng ^e	Tíðni ekki þekkt ^f
	Taktruflun frá sleglum ^e	Tíðni ekki þekkt ^f
Æðar	Hörundsroði ^{a,g}	Mjög algengar
	Lágþrýstingur	Algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Nefkoksbólga ^a (m.a. nefstífla, teppa í ennis- og/eða kinnholum og nefkvef)	Mjög algengar
	Blóðnasir	Algengar
Meltingarfæri	Ógleði ^a	Mjög algengar
	Meltingartruflanir ^a	Mjög algengar
	Óþægindi í kvið ^a	Mjög algengar
	Kviðverkur ^a	Mjög algengar
	Uppköst	Algengar
	Bakflæðissjúkdómur	Algengar
Lifur og gall	Hækkun transamínasa	Algengar
Húð og undirhúð	Útbrot	Algengar
	Ofsakláði ^e	Sjaldgæfar

	Ofsvitnun ^e	Sjaldgæfar
	Stevens-Johnson heilkenni ^e	Tíðni ekki þekkt ^f
	Flagningshúðbólga ^e	Tíðni ekki þekkt ^f
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkur ^a	Mjög algengar
	Bakverkur ^a	Mjög algengar
	Verkur í útlím ^a	Mjög algengar
Nýru og þvagfæri	Blóð í þvagi ^e	Sjaldgæfar
Æxlunarfæri og brjóst	Aukin blæðing frá legi ^h	Algengar
	Standpína ^e	Sjaldgæfar
	Blæðing frá getnaðarlim ^e	Sjaldgæfar
	Blóð í sæði ^e	Sjaldgæfar
	Lengd reðurstaða ^e	Tíðni ekki þekkt ^f
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Bjúgur ⁱ	Mjög algengar
	Vökvasöfnun ⁱ	Mjög algengar
	Bólga í andliti	Algengar
	Brjóstverkur	Algengar

- ^a Þegar sama aukaverkunin hefur komið fram við notkun fleiri en eins lyfs (þ.e. macitentan, tadalafil og Yuvanci), er hæsta tíðnin sem kom fram tilgreind.
- ^b Kom ekki fram með Yuvanci í tvíblindri rannsókn en kom fram við macitentan einlyfjameðferð
- ^c Felur í sér blóðleysi, járnskortsblóðleysi, blóðleysi langvinns sjúkdóms, lækkað hemóglóbín, meðallitunarblóðleysi, blóðfrumnafeð, blóðleysi vegna blóðmissis og beinmergstrefjun.
- ^d Kláði kom fram með macitentani sem sjaldgæf aukaverkun.
- ^e Kom ekki fram með Yuvanci í tvíblindri rannsókn en kom fram við tadalafil einlyfjameðferð.
- ^f Tilvik sem ekki var greint frá í skráningarannsóknunum og ekki var hægt að meta út frá fyrirbyggjandi gögnum. Aukaverkanirnar í töflunni eru fengnar eftir markaðssetningu eða klínískum rannsóknunum eftir notkun tadalafils við meðferð á getuleysi.
- ^g Felur í sér hörundsroða og hitakóf.
- ^h Felur í sér miklar tíðablæðingar, millitíðablæðingar, miklar og tíðar tíðablæðingar og blæðingu frá leggöngum. Tíðni byggist á útsetningu hjá konum.
- ⁱ Felur í sér útlægan bjúg, útlæga bólgu, útbreiddan bjúg, bólgu, beinmergsbjúg, vökvasöfnun, liðbólgu, bjúg, ofdreyra og gollurshússútlæði.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Lágþrýstingur

Lágþrýstingur hefur verið tengdur notkun endóthelín viðtakablokkum m.a. macitentani. Á tvíblinda tímabili A DUE rannsóknarinnar með Yuvanci hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting var tíðni lágþrýstings 7,5% í Yuvanci hópnum. Ekki var greint frá lágþrýstingi við einlyfjameðferð með macitentani og tadalafili. Tíðni lágþrýstings við notkun Yuvanci í sameinuðu tvíblindu/opnu rannsókninni var 6,5%.

Í SERAPHIN sem var langtíma tvíblind rannsókn á macitentani hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting var greint frá lágþrýstingi hjá 7,0% sjúklinga sem fengu macitentan 10 mg einlyfjameðferð og 4,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Bjúgur/vökvasöfnun

Bjúgur/vökvasöfnun hefur verið tengt notkun endóthelín viðtakablokka m.a. macitentani. Á tvíblinda tímabili A DUE rannsóknarinnar með Yuvanci hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting var tíðni bjúgs/vökvasöfnunar 20,6% í Yuvanci hópnum, 14,3% í macitentan hópnum og 15,9% í tadalafil hópnum. Tíðni bjúgs/vökvasöfnunar við notkun Yuvanci í sameinaða tvíblinda/opna fasanum var 17,3%.

Í SERAPHIN var tíðni bjúgs við macitentan 10 mg einlyfjameðferð 21,9% og með lyfleysu 20,5%.

Aminótransferasar í lifur

Á tvíblinda tímabilinu í A DUE rannsókninni með Yuvanci hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting var tíðni aminótransferasahækkunar $\geq 3 \times \text{ULN}$, 1,0% í Yuvanci hópnum og 4,5% í tadalafile hópnum. Ekki var greint frá aminótransferasahækkun sem var $\geq 3 \times \text{ULN}$ í macitentan hópnum. Tíðni hækkunar aminótransferasa $\geq 3 \times \text{ULN}$ var 3,4% og tíðni hækkunar aminótransferasa $\geq 8 \times \text{ULN}$ var 1,1% fyrir Yuvanci í sameinaða tvíblinda / opna fasanum.

Í SERAPHIN var tíðni hækkunar aminótransferasa (ALAT/ASAT) $> 3 \times \text{ULN}$ 3,4% við macitentan 10 mg einlyfjameðferð og 4,5% fyrir lyfleysu. Hækkun $> 5 \times \text{ULN}$ varð hjá 2,5% sjúklinga við macitentan 10 mg einlyfjameðferð og 2% sjúklinga sem fékk lyfleysu.

Lækkun hemóglóbíns og blóðleysi

Í tvíblinda hluta A DUE rannsóknarinnar með Yuvanci hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting var tíðni blóðleysis 18,7% í Yuvanci hópnum, 2,9% í macitentan hópnum og 2,3% í tadalafile hópnum. Meðallækkun hemóglóbíns frá upphafsgildi í viku 16 var meiri fyrir Yuvanci en fyrir macitentan og tadalafile: 1,39 g/dl (0,87 mmól/l) í Yuvanci hópnum, 0,68 g/dl (0,42 mmól/l) í macitentan hópnum og 0,08 g/dl (0,05 mmól/l) í tadalafile hópnum. Í sameinaða tvíblinda/opna fasa rannsóknarinnar, tengdist Yuvanci meðallækkun hemóglóbíns um 0,95 g/dl (0,59 mmól/l) frá upphafsgildi til viku 47 (106 sjúklingar).

Í SERAPHIN tengdist macitentan 10 mg einlyfjameðferð meðallækkun á hemóglóbíni 1 g/dl (0,69 mmól/l) samanborið við lyfleysu.

Hvít blóðkorn

Í tvíblinda hluta A DUE rannsóknarinnar með Yuvanci hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting var meðalfækkun hvítkorna frá upphafsgildi í viku 16 meiri í Yuvanci hópnum samanborið við macitentan og tadalafile hópin: $1,4 \times 10^9/l$ í Yuvanci hópnum og $0,5 \times 10^9/l$ í macitentan og tadalafile hópnum. Í sameinaða tvíblinda/opna fasa rannsóknarinnar tengdist meðferð með Yuvanci lækkun á meðalfjölda hvítkorna sem var $1,2 \times 10^9/l$ frá upphafsgildi að viku 47 (106 sjúklingar).

Í SERAPHIN tengdist macitentan 10 mg einlyfjameðferð fækkun hvítkorna sem var $0,7 \times 10^9/l$ miðað við upphafsgildi en engin breyting var hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Blóðflögur

Í tvíblinda hluta A DUE rannsóknarinnar með Yuvanci hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting var meðalfækkun blóðflagna frá upphafsgildi í viku 16, $16,2 \times 10^9/l$ í Yuvanci hópnum samanborið við $19,3 \times 10^9/l$ í macitentan hópnum og $5,6 \times 10^9/l$ í tadalafile hópnum. Í sameinaða tvíblinda/opna fasa rannsóknarinnar tengdist meðferð með Yuvanci lækkun meðalfjölda blóðflagna sem var $16,6 \times 10^9/l$ frá upphafsgildi að viku 47 (104 sjúklingar).

Í SERAPHIN tengdist macitentan 10 mg einlyfjameðferð fækkun blóðflagna frá upphafsgildi sem var $17 \times 10^9/l$ miðað við fækkun sem var $11 \times 10^9/l$ hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Macitentan hefur verið gefið heilbrigðum einstaklingum sem stakur skammtur allt að 600 mg. Aukaverkanirnar höfuðverkur, ógleði og uppköst komu fram. Tadalafile hefur verið gefið heilbrigðum einstaklingum sem stakur skammtur allt að 500 mg. Aukaverkanir voru svipaðar og sáust við minni

skammta. Samkvæmt upplýsingum um hvorn þátt fyrir sig er ólíklegt að skilun skili árangri. Við ofskömmun á að veita stuðningsmeðferð eftir því sem við á.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: blóðþrýstingslækkandi lyf, blóðþrýstingslækkandi lyf við lungnaháþrýstingi
ATC-flokkur: C02KX54.

Verkunarháttur

Yuvanci er samsett meðferð með einni töflu sem inniheldur tvö lyf til inntöku með mismunandi verkunarhátt til að bæta lungnaháþrýsting: macitentan sem er endóthelín viðtakablokki og tadalafil sem er fosfódiesterasa 5 hemill (PDE5).

Macitentan er öflugur endóthelín (ET) viðtakablokki til inntöku sem er bæði virkur á ET_A og ET_B viðtaka og u.þ.b. 100 falt sértækari fyrir ET_A en ET_B *in vitro*. Macitentan sýnir mikla sækni og viðvarandi setningu (occupancy) á ET viðtaka sléttra vöðvafrumna í lungnaslagæðum manna. ET-1 og viðtakar þess (ET_A og ET_B) miðla mismunandi áhrifum eins og æðaprengingu, bandvefsmýndun, frumufjölgun, ofvexti og bólgu. Við sjúkdóm eins og lungnaháþrýsting örvast tjáning í staðbundna ET kerfinu og á það hlutdeild í æðaofvexti og líffæraskemmdum.

Tadalafil er öflugur og sértækur hemill á PDE5 sem er ensím sem er ábyrgt fyrir í niðurbroti cGMP (cyclic guanosine monophosphate). Lungnaháþrýstingur tengist skertri losun köfnunarefnisoxíðs í æðapeli og dregur þannig úr þéttni cGMP í sléttum vöðvum lungnaæða. PDE5 er megin fosfódiesterasinn í lungnaæðum. Hömlun PDE5 af völdum tadalafils eykur þéttni cGMP sem veldur slökun í sléttum vöðvafrumum lungnaæða og æðavíkkun í æðabeði lungna.

Verkun og öryggi

Sýnt var fram á verkun Yuvanci í fjölpjóða, fjölsetra, tvíblindri, slembaðri aðlögunarrannsókn með virkum samanburði og samhliða hópum (A DUE) með 187 sjúklingum með lungnaháþrýsting (WHO virkniflokk II–III). Rannsóknin var gerð til að bera saman verkun og öryggi Yuvanci við macitentan einlyfjameðferð og tadalafil einlyfjameðferð. Sjúklingum með viðnám í lungnaæðum minnst 240 dýn×sek./cm⁵ var slembiraðað og fengu Yuvanci (macitentan 10 mg og tadalafil 40 mg) (n=108), 10 mg macitentan sem einlyfjameðferð (n=35) eða 40 mg tadalafil sem einlyfjameðferð (n=44), einu sinni á dag.

Hjá sjúklingum sem voru ekki á meðferðarskammti PDE5 hemils við upphaf, var einnar viku skammtaaukningartímabil fyrir macitentan 10 mg og tadalafil 20 mg.

Sjúklingar sem fengu meðferð á tvíblinda meðferðartímabilinu (n=186) höfðu annaðhvort ekki fengið meðferð áður (52,7%) með sértækri einlyfjameðferð við lungnaháþrýstingi, eða fengu endóthelín viðtakablokka (17,2%), eða PDE5 hemil (30,1%). Sjúklingar í rannsókninni voru með sjálfvakinn lungnaháþrýsting (50,5%), arfgengan lungnaháþrýsting (4,8%), lungnaháþrýsting í tengslum við bandvefssjúkdóm (34,9%), eða lungnaháþrýsting í tengslum við arfgengan hjartasjúkdóm (3,2%). Meðalaldur var 50,2 ár (á bilinu 18–80), 20,4% sjúklinga voru ≥ 65 ára, 22% voru karlar og 61,8% voru hvítir. Við skráningu í rannsóknina voru 51,1% sjúklinga í WHO virkniflokki II og 48,9% voru í WHO virkniflokki III.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var breyting á viðnámi í lungnaæðum gefið upp sem hlutfall í viku 16 til upphafsgildis hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting fyrir samanburð á Yuvanci og hvora einlyfjameðferð fyrir sig.

Lykilaukaendapunktur var breyting á meðalvegalengd sem gengin var á 6 mínútum (6MWD) frá upphafsgildi fram að viku 16 í meðferð hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting fyrir samanburð á Yuvanci og hvorri einlyfjameðferð fyrir sig.

Blóðflæði

Meðferð með Yuvanci leiddi til tölfræðilegra marktækra áhrifa sem voru 0,71 (95% CI 0,61; 0,82, $p < 0,0001$) og gefa til kynna minnkað viðnám í lungnaæðum um 29% samanborið við macitentan sem er 0,72 (95% CI 0,64; 0,80, $p < 0,0001$) sem gefur til kynna minnkað viðnám í lungnaæðum um 28% samanborið við tadalafil (tafla 2). Samsvarandi áhrif Yuvanci varðandi aðalendapunktur sáust hjá undirhópum fyrir aldur, kyn, kynþátt og upphafsgildi WHO virkniflokks. Að auki sást samsvarandi verkun hjá sjúklingum sem höfðu annaðhvort ekki fengið meðferð áður eða höfðu áður fengið endóthelín viðtakablokka eða PDE5 hemil.

Tafla 2: Breyting frá upphafsgildi á viðnámi í lungnaæðum fram að meðferðarviku 16

	Meðferðaróreyndir sjúklingar og fyrri meðferð með endóthelín viðtakablokka		Meðferðaróreyndir sjúklingar og fyrri meðferð með PDE5 hemli	
	Macitentan (n=35)	Yuvanci (n=70)	Tadalafil (n=44)	Yuvanci (n=86)
Meðalviðnám í lungnaæðum við upphaf (95% CI)	816 (683; 949)	834 (687; 982)	802 (639; 965)	885 (749; 1.020)
Minnkað meðalviðnám í lungnaæðum í viku 16 (dýn×sek./cm ⁵) (95% CI)	-162 (-242; -82)	-371 (-471; -270)	-181 (-251; -111)	-385 (-468; -301)
Margfeldismeðaltal viðnáms í lungnaæðum (viku 16/ upphafsgildi) (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)
Hlutfall margfeldismeðaltals (95% CI)		0,71 (0,61; 0,82)		0,72 (0,64; 0,80)
2-hliða p-gildi		<0,0001		<0,0001

CI = öryggisbil; n = fjöldi sjúklinga.

Áreynslugeta

Töluleg aukning á 6MWD kom fram fyrir Yuvanci samanborið við annaðhvort macitentan eða tadalafil (tafla 3).

Tafla 3: Breyting frá upphafsgildi á meðalgildi 6MWD fram að meðferðarviku 16

	Meðferðaróreyndir sjúklingar og fyrri meðferð með endóthelín viðtakablokka		Meðferðaróreyndir sjúklingar og fyrri meðferð með PDE5 hemli	
	Macitentan (n=35)	Yuvanci (n=70)	Tadalafil (n=44)	Yuvanci (n=86)
Meðalupphafsgildi (95% CI)	347 (318; 377)	354 (330; 379)	362 (341; 383)	351 (330; 372)
Breyting frá upphafsgildi fram að viku 16 (m) meðalgildi (95% CI)	39 (15; 62)	53 (32; 74)	16 (3; 29)	43 (27; 60)
Meðaltalsmunur (95% CI)		16 (-17; 49)		25 (-0,9; 52)
2-hliða p-gildi		0,38		0,06

CI = öryggisbil; 6MWD = vegalengd gengin á 6 mínútum; n = fjöldi sjúklinga

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Yuvanci hjá öllum undirhópum barna við lungnaháþrýstingi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Aðgengi macitentans og tadalafils gefið sem Yuvanci var sambærilegt fyrir macitentan 10 mg og tadalafil 40 mg sem var gefið hvort fyrir sig. Jafngildi var staðfest eftir gjöf staks skammts hjá heilbrigðum einstaklingum. Jafngildi Yuvanci (10 mg macitentan / 20 mg tadalafil) var einnig staðfest fyrir 10 mg macitentan og 20 mg tadalafil hvorn þátt fyrir sig.

Frásog

Þegar Yuvanci (10 mg macitentan/40 mg tadalafil) tafla var gefin heilbrigðum einstaklingum með fituríkri máltíð hafði fæða engin áhrif á lyfjahvörf macitentans og AUC fyrir tadalafil hélst óbreytt en C_{max} jókst um 45%. Þessi C_{max} aukning hjá tadalafil er ekki talin klínískt marktæk.

Enginn klínískt marktækur munur var á lyfjahvörfum macitentan 10 mg og tadalafil 20 mg eftir gjöf Yuvanci (macitentan 10 mg og tadalafil 20 mg) töflu hjá heilbrigðum einstaklingum eftir fitu- og orkuríka máltíð.

Macitentan

Hámarksþéttni macitentans í plasma næst u.þ.b. 9 klst. eftir gjöf.

Tadalafil

Tadalafil frásogast fljótt eftir inntöku og nær meðalhámarksþéttni í plasma (C_{max}) næst að miðgildi 2 klst. eftir inntöku. Nýting tadalafils eftir inntöku hefur ekki verið mæld.

Dreifing

Macitentan

Macitentan og virkt umbrotsefni þess er í miklum mæli bundið plasmapróteinum (> 99%), aðallega albúminu og í minna mæli alfa1-sýruglýkópróteini. Macitentan og virkt umbrotsefni þess ACT-132577 dreifist vel í vefi eins og fram kemur með dreifingarrúmmáli (V_{ss}/F) sem er u.þ.b. 50 lítrar fyrir macitentan og 40 lítrar fyrir ACT-132577.

Tadalafil

Meðaldreifingarrúmmál er um 77 lítrar sem bendir til þess að tadalafil dreifist í vefi. Við meðferðarþéttni er tadalafil 94% próteinbundið í plasma. Skert nýrnastarfsemi hefur ekki áhrif á próteinbindingu.

Innan við 0,0005% af gefnum skammti finnst í sæði hjá heilbrigðum einstaklingum.

Umbrot

Macitentan

Aðalumbrotsferli macitentans eru fjögur. Oxunarafróþýlun súlfamíðs myndar lyfjafræðilega virkt umbrotsefni. Þetta efnahvarf er háð cytókrom P450 kerfinu (CYP) aðallega CYP3A4 (u.þ.b. 99%) með minniháttar hlutdeild CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19. Virka umbrotsefnið í plasma hjá mönnum getur átt þátt í lyfjafræðilegum áhrifum. Framlag annarra umbrotsferla er án lyfjafræðilegrar virkni. Í

Þessum ferlum gegnir CYP2C9 meginhlutverki með minniháttar framlagi frá CYP2C8, CYP2C19 og CYP3A4.

Tadalafil

Tadalafil umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 ísóforms. Aðalumbrotsefnið í blóðrás er metýlcatechol glúkúróníð. Það er a.m.k. 13.000 sinnum minna virkt en tadalafil á PDE5. Með hliðsjón af þéttni umbrotsefnisins er því ekki gert ráð fyrir að það sé virkt klínískt.

Brotthvarf

Macitentan

Plasmaþéttni macitentans og virka umbrotsefnis þess minnkar rólega með lokahelmingunartíma u.þ.b. 16 klst. og 48 klst., talið í sömu röð. Macitentan skilst aðeins út eftir umfangsmikil umbrot. Aðalútskilnaðarleið er með þvagi sem stendur fyrir um 50% af skammtinum.

Tadalafil

Meðalúthreinsun tadalafilis eftir inntöku er 3,4 l/klst. og meðalhelmingunartími er 24 klst. hjá heilbrigðum einstaklingum.

Tadalafil er að mestu skilið út sem óvirk umbrotsefni, aðallega með hægðum (u.þ.b. 61% af skammtinum) og í minna mæli með þvagi (u.þ.b. 36% af skammtinum).

Línulegt/ólínulegt samband

Macitentan

Eftir endurtekna gjöf eru lyfjahvörf macitentans í hlutfalli við skammta til og með 30 mg.

Tadalafil

Á skammtabilinu 2,5 til 20 mg eykst útsetning (AUC) fyrir tadalafil í réttu hlutfalli við skammta hjá heilbrigðum einstaklingum. Á bilinu 20 mg til 40 mg er aukning útsetningar minni en í réttu hlutfalli við skammta. Við gjöf tadalafil 20 mg og 40 mg einu sinni á dag er jafnvægisplasmaþéttni náð innan 5 daga og útsetning er u.þ.b. 1,5 föld samanborið við stakan skammt.

Rannsóknir á lyfjahvarfamilliverkunum

Í meðferðarskömmtum hefur macitentan og tadalafil engin þekkt áhrif á CYP450 ísóform eða flutningsprótein.

Macitentan eða tadalafil sem hvarfefni lyfjaflutningspróteina:

Macitentan er ekki hvarfefni P-gp/MDR-1. Macitentan og virka umbrotsefni þess eru ekki hvarfefni sem skipta máli fyrir OATP1B1 og OATP1B3 en berast í lifur með óvirku flæði. Tadalafil er hvarfefni P-gp.

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf Yuvanci hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Útsetning fyrir macitentani og virku umbrotsefni þess jókst 1,3 og 1,6 falt hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi. Þessi aukning var ekki talin skipta máli klínískt fyrir macitentan einlyfjameðferð.

Í klínískum lyfjafræðirannsóknum með stökum skammti af tadalafíl (5 til 20 mg) var útsetning (AUC) fyrir tadalafíli u.þ.b. tvöföld hjá einstaklingum með vægt skerta (kreatínínúthreinsun 51 til 80 ml/mín.) eða meðalskerta (kreatínínúthreinsun 31 til 50 ml/mín.) nýrnastarfsemi og einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru í skilun. Hjá sjúklingum í blóðskilun var C_{max} 41% hærra en hjá heilbrigðum einstaklingum. Blóðskilun kemur að óverulegum notum við útskilnað tadalafíls.

Yuvanci er hvorki ráðlagt hjá sjúklingum gangast undir skilun né hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) vegna aukinnar útsetningar (AUC) fyrir tadalafíli, skorts á klínískri reynslu og þar sem skilun hefur ekki tilætluð áhrif á úthreinsun (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf Yuvanci hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Útsetning fyrir macitentani minnkaði um 21%, 34% og 6% og fyrir virka umbrotsefninu um 20%, 25%, og 25% hjá einstaklingum með vægt skerta, meðalskerta og alvarlega skerta lifrarstarfsemi, talið í sömu röð. Þessi minnkun er ekki talin skipta máli klínískt fyrir macitentan einlyfjameðferð.

Útsetning (AUC) fyrir tadalafíli hjá einstaklingum með vægt skerta og meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A og B) er sambærileg útsetningu hjá heilbrigðum einstaklingum við gjöf 10 mg skammts. Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um öryggi tadalafíls hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class C). Engar upplýsingar liggja fyrir um gjöf tadalafíls einu sinni á dag hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Sjúklingar með lungnaháþrýsting

Útsetning fyrir macitentani og virku umbrotsefnis þess hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting var u.þ.b. 1,2 falt og 1,3 falt hærri en hjá heilbrigðum einstaklingum, talið í sömu röð.

Útsetning fyrir tadalafíli hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting var 1,3 falt meiri en hjá heilbrigðum einstaklingum.

Þessi munur er ekki talin skipta máli klínískt.

Engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf macitentans og tadalafíls sjást hjá öldruðum eða vegna kynþáttar eða kyns.

Engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf tadalafíls sjást hjá sjúklingum með sykursýki.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar rannsóknir á Yuvanci hafa ekki verið gerðar. Forklínískar upplýsingar um eiturefnafræði eru samkvæmt niðurstöðum úr rannsóknum á macitentani og tadalafíli hvoru fyrir sig.

Macitentan

Þykkun á innhjúi (intima) kransæða kom fram hjá hundum við 17 falda útsetningu hjá mönnum eftir 4 til 39 vikna meðferð. Vegna tegundasértæks næmis og öryggismarka er þessi niðurstaða ekki talin skipta máli hjá mönnum.

Macitentan hafði ekki eituráhrif á erfðaeftni í stöðluðum *in vitro* og *in vivo* prófunum. Macitentan hafði ekki ljóseituráhrif *in vivo* eftir stakan skammt við útsetningu sem var allt að 24 föld útsetning hjá mönnum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum á rottur og mýs sem stóðu yfir í 2 ár gáfu ekki til kynna krabbameinsvaldandi áhrif við 18 falda og 116 falda útsetningu hjá mönnum, talið í sömu röð.

Útvíkkun eistapípla komu fram í rannsóknum á langvinnum eiturverkunum hjá karlkyns rottum og hundum með öryggismörk 11,6 og 5,8, talið í sömu röð. Útvíkkun eistapípla gekk til baka að fullu. Eftir tveggja ára meðferð kom rýrnun eistapípla fram hjá rottum við 4 falda útsetningu hjá mönnum. Vanmyndun sæðisfrumna kom fram í ævilangri rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum og í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá hundum við útsetningu með öryggismörk 9,7 hjá rottum og 23 hjá hundum. Öryggismörkin fyrir frjósemi voru 18 fyrir karlkyns rottur og 44 fyrir kvenkyns rottur.

Macitentan var vansköpunarvaldur hjá kaninum og rottum í öllum skömmtum sem prófaðir voru. Hjá báðum tegundum kom fram afbrigðileiki í hjarta- og æðakerfi og í samvexti kjálkaboga.

Hjá kvenkyns rottum sem fengu macitentan á seinni hluta meðgöngu og við mjólkurgjöf þar sem útsetning móður var 5 föld útsetning hjá mönnum, dró úr lífslíkum unga og skerðing var á æxlunargetu afkvæmis sem var útsett fyrir macitentani seint á fósturskeiði og með mjólk á mjólkurgjafartímabili.

Meðferð á ungum rottum á 4 til 114 degi eftir fæðingu leiddi til minni þyngdaraukningar sem olli afleiddum áhrifum á þroska (seinkun á að eistu gengu niður, afturkræf skerðing á lengd langra beina, lenging tímgunarhrings). Aukin fanglát fyrir og eftir hreiðrun, minnkaður meðalfjöldi afkvæma og minnkuð þyngd eistna og eistalyppa kom fram við útsetningu sem var 7 föld útsetning hjá mönnum. Rýrnun eistapípla og áhrif á æxlunarbreytur og formfræði sæðis komu fram við útsetningu sem var 3,8 föld útsetning hjá mönnum.

Tadalafil

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Hýdroxýprópýlsellulósi
Hýdroxýprópýlsellulósi, lítið útskiptur (E463a)
Laktósaeinhýdrat
Magnesíumsterat (E470b)
Örkristallaður sellulósi (E460i)
Pólýsorbit 80 (E433)
Póvídón (E1201)
Natríumsterkjuglýkólat
Natríumlárylsúlfat

Yuvanci 10 mg/20 mg filmuhúð

Hýprómellósi
Rautt járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)
Laktósaeinhýdrat
Talkúm (E553b)
Títandíoxíð (E171)
Tríasetín (E1518)

Yuvanci 10 mg/40 mg filmuhúð

Hýprómellósi
Laktósaeinhýdrat
Talkúm (E553b)
Títandíoxíð (E171)
Tríasetín (E1518)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.
Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð íláts og innihald

Yuvanci 10 mg/20 mg filmuhúðaðar töflur

30 × 1 filmuhúðuð tafla í rifgötuðum stakskammtaþynnum úr áli með innfelldu þurrkefni. Innsta lagið er pólýetýlen án þurrkefnis.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmuhúðaðar töflur

30 × 1 filmuhúðuð tafla í rifgötuðum stakskammtaþynnum úr áli með innfelldu þurrkefni. Innsta lagið er pólýetýlen án þurrkefnis.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: XXXX

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafi á að tryggja að öllum sjúklingum sem gert er ráð fyrir að noti Yuvanci í þeim aðildarlöndum þar sem Yuvanci er á markaðssett verði séð fyrir eftirfarandi fræðsluefni:

- Sjúklingakort.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Yuvanci 10 mg/20 mg filmuhúðaðar töflur
macitentan/tadalafil

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg macitentan og 20 mg tadalafil.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat.
Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 × 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. FYRNINGARDAGSETNING

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1859/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Yuvanci 10 mg/20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Yuvanci 10 mg/20 mg filmhúðaðar töflur
macitentan/tadalafil

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag Int

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Yuvanci 10 mg/40 mg filmuhúðaðar töflur
macitentan/tadalafil

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg macitentan og 40 mg tadalafil.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat.
Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
30 × 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. FYRNINGARDAGSETNING

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1859/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Yuvanci 10 mg/40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Yuvanci 10 mg/40 mg filmhúðaðar töflur
macitentan/tadalafil

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag Int

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Sjúklingakort

Bls. 1

Bls. 2

Við meðferð á lungnaháþrýstingi Í kortinu eru mikilvægar öryggisupplýsingar sem þér þarf að vera kunnugt um þegar þú færð meðferð með Yuvanci. Hafðu kortið alltaf meðferðis og sýndu það öllum læknum sem koma að meðferð hjá þér. Yuvanci® 10 mg/20 mg Yuvanci® 10 mg/40 mg macitentan/tadalafil filmuhúðaðar töflur EN	Mikilvægt er að tilkynna læknum sem hefur ávísað lyfinu tafarlaust ef þú verður þunguð og um aukaverkanir sem geta komið fram meðan á meðferð með Yuvanci stendur. Meðferðarstaður: Heiti meðferðarlæknis: Símanúmer meðferðarlæknis:
--	--

Bls. 3

Bls. 4

Þungun Yuvanci getur verið skaðlegt fósturþroska. Þess vegna máttu ekki taka Yuvanci ef þú ert þunguð og þú mátt ekki verða þunguð meðan á töku Yuvanci stendur. Ennfremur geta sjúkdómseinkennin versnað verulega við þungun ef þú ert með lungnaháþrýsting.	Getnaðarvarnir Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á töku Yuvanci stendur. Allar spurningar sem þú kannt að hafa skaltu ræða við lækinn. Þungunarpróf á að liggja fyrir áður en meðferð með Yuvanci hefst og mánaðalega meðan á meðferðinni stendur jafnvel þótt þú haldir að þú sért ekki þunguð.
--	--

Bls. 5

Bls. 6

Eins og önnur lyf í þessum flokki getur Yuvanci haft áhrif á lifur. Læknirinn lætur taka blóðpróf áður en meðferð með Yuvanci hefst og meðan á henni stendur til að athuga hvort lifrin starfi eðlilega. Visbendingar um að lifrin starfi ekki sem skyldi eru m.a.: • ógleði • uppköst • hiti (hár hiti) • kviðverkur • gula (gul húð og gul augnhvítu) • dökkt þvag • húðkláði • slen eða þreyta (óvenjuleg þreyta eða örmögnun) • flensulík einkenni (lið- eða vöðvaverkur ásamt hita)	Ef eitthvað af þessu kemur fram skaltu tafarlaust láta lækinn vita. Ef þú ert með spurningar um meðferðina skaltu leita til læknisins eða lyfjafræðings.
--	--

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Yuvanci 10 mg/20 mg filmuhúðaðar töflur

Yuvanci 10 mg/40 mg filmuhúðaðar töflur

macitentan/tadalafil

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Yuvanci og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Yuvanci
3. Hvernig nota á Yuvanci
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Yuvanci
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Yuvanci og við hverju það er notað

Yuvanci inniheldur tvö virk efni, macitentan og tadalafil. Macitentan er í flokki lyfja sem kallast endóthelín viðtakablokkar. Tadalafil er í flokki lyfja sem kallast fosfódiesterasahemlar af gerð 5 (PDE5).

Yuvanci er notað hjá fullorðnum til langtímameðferðar við lungnaháþrýstingi í WHO (World Health Organization) virkniflokki II eða III. Það er notað í stað þess að taka stakar töflur af bæði macitentani og tadalafil.

Lungnaháþrýstingur er hár blóðþrýstingur í blóðæðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna (lungnaslagæðar). Hjá þeim sem eru með lungnaháþrýsting eru þessar slagæðar þregri þannig að hjartað þarf að erfiða meira til að dæla blóði gegnum þær. Þetta veldur því að einstaklingurinn finnur fyrir þreytu, sundli og mæði. Flokkurinn endurspeglar alvarleika sjúkdómsins. Sjúklingar með lungnaháþrýsting í flokki II eru með smávægilegar takmarkanir á líkamlegri virkni og þeir sem eru með sjúkdóm í flokki III eru með greinilegar takmarkanir á líkamlegri virkni.

Yuvanci víkkar lungnaslagæðar og auðveldar hjartanu að dæla blóði í gengum þær. Þetta lækkar blóðþrýsting, léttir á einkennum og bætir getu til líkamlegrar hreyfingar og bætir sjúkdómsferli.

2. Áður en byrjað er að nota Yuvanci

Ekki má nota Yuvanci

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir macitentan, tadalafil eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú hefur innan síðustu 90 daga fengið hjartaáfall.
- ef þú ert þunguð eða ef þú gætir orðið þunguð vegna þess að þú notar ekki örugga getnaðarvörn. Sjá kafla 2 „Meðganga og brjóstagjöf“.
- ef þú ert með barn á brjósti. Sjá kafla 2 „Meðganga og brjóstagjöf“.

- ef þú ert með verulegan lifrarsjúkdóm eða ef gildi lifrarensíma í blóði eru mjög há. Talaðu við lækinn sem ákveður hvort lyfið henti þér.
- ef þú ert með mjög lágan blóðþrýsting (90/50 mmHg).
- ef þú tekur nítröt eða riociguat. Sjá kafla 2 „Notkun annarra lyfja samhliða Yuvanci“.
- ef þú hefur verið með framlægan sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu ((NAION)) einnig kallað augn-slag). Sjónmissir vegna minnkaðs blóðflæðis til auga.

Ef eitthvað af þessu á við **skaltu láta lækinn vita**.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Blóðpróf verða tekin áður en notkun Yuvanci hefst og meðan á meðferðinni stendur samkvæmt ákvörðun læknisins:

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð fer lækinn fram á að þungunarpróf sé tekið áður en notkun Yuvanci hefst og reglulega (einu sinni í mánuði) meðan á meðferðinni stendur. Sjá kafla 2 „Meðganga og brjóstagjöf“.

Lækinn tekur blóðpróf til að athuga:

- hvort lifrin starfi eðlilega
- hvort þú sért blóðlaus (fækkun rauðra blóðkorna)

Yuvanci getur aukið lifrarensím (prótein) sem getur bent til þess að lifrin starfi ekki eðlilega. Annað sem bendir til að lifrin starfi ekki sem skyldi eru m.a. eftirfarandi einkenni:

- ógleði
- uppköst
- hiti
- kviðverkur
- gul húð eða augnhvíta (gula)
- dökkt þvag
- kláði í húð
- óvenjuleg þreyta eða örmögnun (slen eða þreyta)
- flensulíkt einkenni (lið- og vöðvaverkur ásamt hita)

Ef eitthvað af ofangreindu kemur fram meðan á meðferð með Yuvanci stendur **skaltu tafarlaust láta lækinn vita**.

Yuvanci getur valdið blóðleysi (lágt gildi rauðra blóðkorna). Ef eitthvað af eftirfarandi kemur fram sem geta verið einkenni blóðleysis skaltu **láta lækinn vita**:

- sundl
- þreyta
- almenn vanlíðan
- slappleiki
- hraður hjartsláttur
- hjartsláttarónot (kröftugur hjartsláttur sem getur verið hraður eða óreglulegur)
- fólvi

Áður en þú tekur töflurnar skaltu láta lækinn vita ef þú ert með

- hvers kyns hjarta- og æðasjúkdóma (sem tengist hjarta og æðum) öðrum en lungnaháþrýstingi, þar með talið:
 - ósæðar- og míturlokusjúkdómur (vandamál með lokur í hjarta sem geta haft áhrif á blóðflæði)

- gollurshússamdráttur (ástand þar sem gollurshús, pokinn í kringum hjartað, verður þéttur, sem hefur áhrif á getu hjartans til að starfa rétt)
- takmarkandi eða blóðríkishjartavöðvakvilli (ástand þar sem hjartavöðvinn verður stífur eða slappur, sem leiðir til vandamála við að dæla blóði á áhrifaríkan hátt)
- truflun á vinstri slegli (ástand þar sem vinstri hlið hjartans á erfitt með að dæla blóði á skilvirkan hátt til líkamans)
- hjartsláttartruflanir (óeðlilegur hjartsláttur)
- kransæðasjúkdómur (hjartasjúkdómur sem stafar af þrengingum eða stíflu í æðum sem flytja blóð til hjartavöðvans)
- óviðráðanlegur háþrýstingur (hár blóðþrýstingur sem ekki er hægt að stjórna á fullnægjandi hátt).
- vandamál með blóðþrýsting, svo sem verulega lækkun á blóðþrýstingi þegar þú stendur upp eða þegar blóðþrýstingur er stöðugt lægri en venjulega.
- hvers kyns arfgengur sjúkdómur sem veldur skemmdum á sjónhimnu (ljósviðkvæma himnan aftast í auganu).
- alvarlegt lifrарvandamál
- alvarlegt nýrnvandamál

Ef þú ert með nýrnvandamál skaltu ræða við lækinn áður en þú notar Yuvanci. Þú gætir verið í aukinni hættu á lágum blóðþrýstingi og blóðleysi meðan á meðferð með Yuvanci stendur.

Hjá sjúklingum með teppusjúkdómum í lungnabláæðum geta lyf við lungnaháþrýstingi þ.m.t. Yuvanci valdið lungnabjúg (vökvæðfnun í lungum). **Láttu lækinn tafarlaust vita** ef þú ert með einkenni lungnabjúgs þegar þú notar Yuvanci, svo sem

- skyndileg, mikil aukning á mæði
- hósti
- þreyta eftir áreynslu
- öndunarerfðleikar í liggjandi stöðu

Áður en þú tekur Yuvanci skaltu **láta lækinn vita** ef þú ert með einhverja aflögun á getnaðarlim eins og:

- ástand þegar getnaðarlimurinn verður boginn, hugsanlega vegna bandvefsherslis í getnaðarlim (örmyndun í ákveðnum vefjum í getnaðarlim).
- Peyronie sjúkdómur sem er ástand hjá fullorðnum karlmönnum þar sem hægt er að finna skellur af örvef með þreifingu, ásamt bognum getnaðarlim
- ástand sem gæti aukið tilhneigingu til standpínu (viðvarandi og sársaukafull stinning sem getur orðið án kynferðislegrar örvunar) eins og óeðlileg rauð blóðkorn (sigðkornablóðleysi), krabbamein í beinmerg (mergæxli) eða krabbamein í blóði (hvítblæði)

Ef stinning varir lengur en 4 klst. meðan á meðferð með Yuvanci stendur, **skaltu tafarlaust leita til læknis**.

Sjón gallar og skyndilegt sjónleysi hefur komið fram við notkun tadafils og PDE5 hemla. Ef þú finnur fyrir skyndilegri sjónskerðingu eða sjóntapi eða brenglaðri eða daufri sjón meðan á meðferðinni stendur skaltu hætta töku Yuvanci og **hafa tafarlaust samband við lækinn**.

Heyrnarskerðing eða skyndilegt heyrnarleysi hefur komið fram hjá einhverjum sjúklingum sem taka tadafíl. Þó er ekki vitað hvort tilvikin tengist tadafíl beint, en ef þú finnur fyrir heyrnarskerðingu eða skyndilegu heyrnarleysi **skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn**.

Börn og unglingar

Ekki á að gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára lyfið þar sem Yuvanci hefur ekki verið prófað hjá börnum.

Notkun annarra lyfja samhliða Yuvanci

Látið lækninn eða lyfjafræðing **vita** um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Þú skalt ekki taka Yuvanci ef þú notar eitthvert eftirfarandi lyfja:

- riociguat (lyf við lungnaháþrýstingi og langvinnum lungnaháþrýstingi vegna segareks)
- nítröt eins og nitroglycerin, isosorbid og amýlnítrit (við brjóstverk)

Talaðu við lækninn eða lyfjafræðing ef þú notar eitthvert eftirfarandi lyfja:

Lyf sem geta minnkað áhrif Yuvanci með því að draga úr magni Yuvanci í blóði, m.a.:

- jóhannesarjurt (jurtalyf við þunglyndi)
- phenytoin eða carbamazepine (lyf við flogaveiki)
- rifampicin (sýklalyf notað við sýkingum)

Lyf sem geta aukið hættu á aukaverkunum Yuvanci, m.a.:

- clarithromycin, telithromycin, ciprofloxacin, erythromycin (sýklalyf notuð við sýkingum)
- ritonavir, saquinavir (notuð við HIV sýkingu)
- doxazosin lyf (notað við háum blóðþrýstingi eða vandamálum í blöðruhálskirtli)
- nefazodon (notað við þunglyndi)
- ketoconazol (nema þegar það er notað í sjampó), fluconazol, itraconazol, miconazol, voriconazol (lyf við sveppasýkingum)
- amiodaron (notað til að ná stjórn á hjartslætti)
- cyclosporin (notað til að koma í veg fyrir líffærahöfnun eftir líffæraígræðslu), diltiazem, verapamil (við háum blóðþrýstingu eða ákveðnum hjartavandamálum)
- lyf sem líkjast prostacyklíni eins og epoprostenol og iloprost (notuð við lungnaháþrýstingi, örmyndun í lungum og slagæðapregslum)

Notkun Yuvanci með mat og áfengi

Ef þú notar piperin sem fæðubótarefni getur það breytt því hvernig líkaminn bregst við sumum lyfjum m.a. Yuvanci. Þú skalt ræða við lækninn eða lyfjafræðing ef svo er.

Áfengisneysla getur lækkað blóðþrýsting tímabundið. Ef þú hefur tekið eða ætlar að taka Yuvanci skaltu forðast óhóflega drykkju (meira en 5 einingar af áfengi), þar sem það getur aukið hættu á sundli þegar þú stendur upp.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ekki má nota Yuvanci á meðgöngu þar sem það getur skaðað fóstur. Sjá kafla 2 „Ekki má nota Yuvanci“.

- Ef líkur eru á að þú gætir orðið þunguð skaltu nota örugga getnaðarvörn meðan á töku Yuvanci stendur. Ræddu við lækninn um getnaðarvarnir.
- Þú skalt ekki taka Yuvanci ef þú ert þunguð eða ef þunguð er fyrirhuguð.
- Ef þú verður þunguð eða heldur að þú gætir verið þunguð meðan á töku Yuvanci stendur eða stuttu eftir að þú hættir notkun Yuvanci (allt að einum mánuði) **skaltu tafarlaust hafa samband við lækninn.**

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð biður lækinn þig um að taka þungunarpróf áður en þú byrjar að taka Yuvanci og reglulega (einu sinni í mánuði) meðan á töku Yuvanci stendur.

Ekki er þekkt hvort Yuvanci skiljist út í brjóstamjólk. Þú skalt ekki hafa barn á brjósti meðan þú tekur

Yuvanci. Talaðu við lækinn ef brjóstagið er fyrirhuguð Sjá kafla 2 „Ekki má nota Yuvanci“.

Frjósemi

Yuvanci getur dregið úr fjölda sæðisfrumna hjá körlum. Þú skalt ræða við lækinn ef barneignir eru fyrirhugaðar.

Akstur og notkun véla

Yuvanci getur valdið aukaverkunum eins og höfuðverk og lágum blóðþrýstingi (taldar upp í kafla 4) og einkennum lungnaháþrýstings geta einnig dregið úr hæfni til aksturs. Athugaðu vandlega hvernig áhrif Yuvanci hefur á þig áður en þú ekur eða notar vélar.

Yuvanci inniheldur laktósa einhýdrat og natríum

- Yuvanci inniheldur laktósa einhýdrat. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.
- Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Yuvanci

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur af Yuvanci er ein 10 mg/40 mg tafla einu sinni á dag. Í sumum tilfellum gæti lækinn ákveðið að byrja á minni skammti eða 10 mg/20 mg einu sinni á dag. Það gerir líkamanum kleift að aðlagast nýja lyfinu. Ef það þolist eykur lækinn skammtinn í eina 10 mg/40 mg töflu einu sinni á dag.

Töfluna á að gleypa heila með glasi af vatni. Töfluna má hvorki tyggja né brjóta. Yuvanci má taka með mat eða án. Best er að taka töfluna á sama tíma dag hvern.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækinn eða lyfjafræðing. Þú gætir fengið einhverja aukaverkananna sem lýst er í kafla 4.

Ef gleymist að taka Yuvanci

Ef þú gleymir að taka Yuvanci skaltu taka skammtinn um leið og þú manst eftir því og halda síðan áfram að taka töflurnar á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Yuvanci

Þú þarf að halda meðferð með Yuvanci áfram til að stjórn náist á lungnaháþrýstingnum. Þú skalt ekki hætta töku Yuvanci nema í samráði við lækinn.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér á eftir hafa komið fram með Yuvanci eða hafa áður verið tilkynntar með virku efnum (macitentan eða tadalafil) í Yuvanci og geta einnig komið fram með Yuvanci.

Ef einhver eftirfarandi aukaverkun kemur fram skaltu hætta notkun lyfsins og leita tafarlaust til læknis:

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
 - Einkennin eru m.a. bólga í kringum augu, í andliti, vörum, tungu eða hálsi sem getur verið lífshættulegt ef bólga í koki þrengir að öndunarvegi. Ef eitthvað af þessum einkennum kemur fram meðan á meðferð með Yuvanci stendur skaltu tafarlaust leita til læknis.
- Brjóstverkur (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
 - Ef þú finnur fyrir brjóstverk meðan á meðferð með Yuvanci stendur skaltu tafarlaust leita til læknis. Þú skalt ekki nota nítröt við einkennunum.
- Standþína, langvarandi og hugsanlega sársaukafull stinning getnaðarlíms sem getur orðið án kynferðislegrar örvunar (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
 - ef stinning varir lengur en 4 klst. meðan á meðferð með Yuvanci stendur skaltu tafarlaust leita til læknis.
- Skyndilegt sjónleysi eða brengluð, dauf, óskýr miðjusjón eða skyndileg sjónskerðing. (Ekki er þekkt hversu algeng þessi aukaverkun er).
 - Ef þú færð þessar aukaverkanir meðan á meðferð með Yuvanci stendur skaltu tafarlaust leita til læknis.

Aðrar aukaverkanir eru meðal annars

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Bjúgur/vökvasöfnun (bólga), einkum á ökkum og fótum
- Höfuðverkur
- Blóðleysi (fækkun rauðra blóðkorna) eða minnkað hemóglóbín (próteinið í rauðu blóðkornunum sem flytur súrefni um líkamann)
- Ógleði
- Meltingartruflanir
- Kviðverkur
- Óþægindi í kvið
- Nefkoksbólga (bólga í hálsi og nefi)
- Berkjubólga (bólga í öndunarvegi)
- Vöðvaverkur
- Bakverkur
- Verkur í hand- og fótleggjum
- Hörundsroði

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Uppköst
- Bakflæðissjúkdómur (sýrubakflæði)
- Yfirlið
- Mígreni
- Inflúensa
- Þvagfærasýking
- Sýking í öndunarvegi (sýking í öndunarfærum, sýking fyrir brjósti eða nefi, kinn- og/eða ennisholum eða hálsi, kvef)
- Kokbólga (bólga í hálsi)
- Blóðnasir
- Hjartsláttarónot (kraftmikill hjartsláttur sem getur verið hraður eða óreglulegur)
- Hraður hjartsláttur
- Aukið gildi lifrarensíma sem kemur fram í blóðprófum
- Hvítfrumnafeð (lágt gildi hvítra blóðkorna)
- Blóðflagnafeð (lágt gildi blóðflagna, sem eiga þátt í blóðstorknun)
- Lágur blóðþrýstingur

- Þokusjón
- Aukin blæðing frá legi
- Útbrot
- Ofnæmi, m.a. kláði

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Flog
- Tímabundið minnisleysi
- Skyndilegur hjartadauði (þegar hjartað hættir skyndilega að slá, veldur meðvitundarleysi og dauða)
- Ofsakláði
- Ofsvitnun
- Blæðing frá getnaðarlim
- Blóð í sæði og/eða þvagi
- Eyrnasuð
- Blóð í þvagi

Tíðni ekki þekkt (kki hægt að meta)

- Slag
- Hjartdrep (hjartaáfall)
- Hvikul hjartaöng (brjóstverkur)
- Takttruflun frá sleglum (óeðlilegur hjartsláttur, upprunninn frá neðri hjartahólfum)
- Stevens-Johnson heilkenni (veruleg útbrot með blóðrum og húðflögnun, einkum í kringum munn, nef, augu og kynfæri)
- Flagningshúðbólga (húðflögnun)
- Æðaþrengsli í sjónu (blóðtappi í blóðæðum augans sem getur valdið þokusýn eða blindu)
- Galli á sjónsviði
- Skyndilegt heyrnarleysi

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Yuvanci

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Yuvanci inniheldur

Virku innihaldsefnin eru macitentan og tadalafil.

Hver 10 mg/20 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg macitentan og 20 mg tadalafil.

Hver 10 mg/40 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg macitentan og 40 mg tadalafil.

Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni

Hýdroxýprópýlsellulósi

Hýdroxýprópýlsellulósi, lítið útskiptur (E463a)

Laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2 Yuvanci inniheldur laktósa)

Magnesiumsterat (E470b)

Örkristallaður sellulósi (E460i)

Pólýsorbit 80 (E433)

Póvídón (E1201)

Natríumsterkjuglýkólat (sjá kafla 2 Yuvanci inniheldur natríum)

Natríumlárylsúlfat

Filmuhúð

Hýprómellósi

Laktósaeinhýdrat

Títandíoíð (E171)

Tríasetín (E1518)

Talkúm (E553b)

Yuvanci 10 mg/20 mg filmuhúðaðar töflur innihalda einnig rautt járnóíð (E172) og gult járnóíð (E172).

Lýsing á útliti Yuvanci og pakkningastærðir

Yuvanci 10 mg/20 mg filmuhúðaðar töflur eru bleikar, ílangar töflur með áletruninni „MT“ á annarri hliðinni og „1020“ á hinn hliðinni. Yuvanci 10 mg/20 mg eru í rifgötuðum stakskammtapynnum úr áli með innfelldu þurrkefni með 30×1 filmuhúðaðri töflu.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar eða næstum hvítar, ílangar töflur með áletruninni „MT“ á annarri hliðinni og „1040“ á hinn hliðinni. Yuvanci 10 mg /40 mg eru í rifgötuðum stakskammtapynnum úr áli með innfelldu þurrkefni með 30×1 filmuhúðaðri töflu.

Markaðsleyfishafi

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgía

Framleiðandi

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien Janssen-Cilag NV Tel/Tél: +32 14 64 94 11 janssen@jacbe.jnj.com	Lietuva UAB "JOHNSON & JOHNSON" Tel: +370 5 278 68 88 lt@its.jnj.com
България „Джонсън & Джонсън България” ЕООД Тел.: +359 2 489 94 00 jjsafety@its.jnj.com	Luxembourg/Luxemburg Janssen-Cilag NV Tél/Tel: +32 14 64 94 11 janssen@jacbe.jnj.com
Česká republika Janssen-Cilag s.r.o. Tel: +420 227 012 227	Magyarország Janssen-Cilag Kft. Tel.: +36 1 884 2858 janssenhu@its.jnj.com
Danmark Janssen-Cilag A/S Tlf.: +45 4594 8282 jacdk@its.jnj.com	Malta AM MANGION LTD Tel: +356 2397 6000
Deutschland Janssen-Cilag GmbH Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955 jancil@its.jnj.com	Nederland Janssen-Cilag B.V. Tel: +31 76 711 1111 janssen@jacnl.jnj.com
Eesti UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal Tel: +372 617 7410 ee@its.jnj.com	Norge Janssen-Cilag AS Tlf: +47 24 12 65 00 jacno@its.jnj.com
Ελλάδα Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε. Τηλ: +30 210 80 90 000	Österreich Janssen-Cilag Pharma GmbH Tel: +43 1 610 300
España Janssen-Cilag, S.A. Tel: +34 91 722 81 00 contacto@its.jnj.com	Polska Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Tel.: +48 22 237 60 00
France Janssen-Cilag Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03 medisource@its.jnj.com	Portugal Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. Tel: +351 214 368 600
Hrvatska Johnson & Johnson S.E. d.o.o. Tel: +385 1 6610 700 jjsafety@JNJCR.JNJ.com	România Johnson & Johnson România SRL Tel: +40 21 207 1800
Ireland Janssen Sciences Ireland UC Tel: 1 800 709 122 medinfo@its.jnj.com	Slovenija Johnson & Johnson d.o.o. Tel: +386 1 401 18 00 Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Ísland Janssen-Cilag AB c/o Vistor hf. 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	United Kingdom (Northern Ireland) Janssen Sciences Ireland UC Tel: +44 1 494 567 444 medinfo@its.jnj.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, www.serlyfjaskra.is.