

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yuvanci 10 mg/20 mg filmomhulde tabletten

Yuvanci 10 mg/40 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Yuvanci 10 mg/20 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg macitentan en 20 mg tadalafil.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg macitentan en 40 mg tadalafil.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet van 10 mg/20 mg bevat ongeveer 147 mg lactose (als monohydraat).

Elke filmomhulde tablet van 10 mg/40 mg bevat ongeveer 253 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Yuvanci 10 mg/20 mg filmomhulde tabletten

Roze, langwerpige, filmomhulde tabletten van 13 mm × 6 mm met inscriptie '1020' aan de ene kant en 'MT' aan de andere kant.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmomhulde tabletten

Witte tot bijna witte, langwerpige, filmomhulde tabletten van 15 mm × 7 mm met inscriptie '1040' aan de ene kant en 'MT' aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Yuvanci is geïndiceerd als substitutietherapie voor de langdurige behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) bij volwassen patiënten met WHO functionele klasse (FC) II tot III, die al worden behandeld met de combinatie van macitentan en tadalafil, tegelijkertijd gegeven als afzonderlijke tabletten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling mag alleen worden gestart en gecontroleerd door een arts met ervaring in de behandeling van PAH.

Dosering

De aanbevolen dosis Yuvanci is één tablet van 10 mg/40 mg, eenmaal daags oraal ingenomen.

- Gebruik voor patiënten die momenteel worden behandeld met 10 mg macitentan en 40 mg tadalafil als afzonderlijke tabletten, de Yuvanci 10 mg/40 mg tablet
- Gebruik voor patiënten die momenteel worden behandeld met 10 mg macitentan en 20 mg tadalafil als afzonderlijke tabletten, de Yuvanci 10 mg/20 mg tablet. De dosis kan worden verhoogd tot 10/40 mg eenmaal daags, afhankelijk van de verdraagbaarheid.

Yuvanci moet elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen.

Gemiste dosis

Als de patiënt een dosis Yuvanci overslaat, moet de patiënt deze zo snel mogelijk innemen en vervolgens de volgende dosis op het reguliere geplande tijdstip innemen. De patiënt mag geen twee doses tegelijk innemen als een dosis is overgeslagen.

Bijzondere patiëntengroepen

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten ouder dan 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Het gebruik van Yuvanci wordt niet aanbevolen bij patiënten die dialyse ondergaan of bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min). Er is geen noodzaak om de dosis aan te passen bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Yuvanci is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, met of zonder cirrose (Child-Pugh klasse C), of klinisch significant verhoogde leveraminotransferasen hoger dan 3 keer de bovengrens van normaal ($> 3 \times \text{ULN}$) (zie rubriek 4.3). Er is geen noodzaak om de dosis aan te passen bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A of B) (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Yuvanci bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet onderzocht. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De filmomhulde tabletten mogen niet worden gebroken en moeten in hun geheel worden doorgeslikt met water, met of zonder voedsel. De impact van breken of vernalen werd niet onderzocht.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Acut myocardinfarct in de afgelopen 90 dagen
- Zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6)
- Vrouwen die zwanger kunnen worden die geen betrouwbare anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.4 en 4.6)
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, met of zonder cirrose (Child-Pugh klasse C) (zie rubriek 4.2 en 4.4)
- Uitgangswaarden van leveraminotransferasen (aspartaataminotransferase (ASAT) en/of alanineaminotransferase (ALAT) $> 3 \times \text{ULN}$) (zie rubriek 4.2 en 4.4)

- Ernstige hypotensie ($< 90/50$ mmHg)
- Gelijktijdige toediening met nitraten of guanylaatcyclasestimulatoren (zoals riociguat, zie rubriek 4.5)
- Patiënten met een voorgeschiedenis van niet-arteritische anterieure ischemische opticusneuropathie (NAION).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverfunctie

Verhogingen van leveraminotransferasen (ASAT en ALAT) zijn in verband gebracht met PAH en met endothelinereceptorantagonisten (ERA's) (zie rubriek 4.8). Yuvanci is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, met of zonder cirrose (Child-Pugh klasse C), of verhoogde leveraminotransferasen hoger dan 3 maal de bovengrens van normaal ($> 3 \times \text{ULN}$). Leverenzymtests moeten worden uitgevoerd voorafgaand aan de start van Yuvanci (zie rubriek 4.2 en 4.3).

Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van leverbeschadiging en maandelijkse controle van ALAT en ASAT wordt aanbevolen. Als aanhoudende, onverklaarde, klinisch relevante aminotransferaseverhogingen optreden, of als verhogingen gepaard gaan met een verhoging van bilirubine $> 2 \times \text{ULN}$, of met klinische symptomen van leverschade (bijv. geelzucht), moet de behandeling met Yuvanci worden gestaakt.

Bij patiënten die geen klinische symptomen van leverschade hebben ervaren, kan opnieuw starten met Yuvanci worden overwogen nadat de leverenzymspiegels weer binnen het normale bereik zijn gekomen. Consultatie van een hepatoloog wordt aanbevolen.

Gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden

Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, mag behandeling met Yuvanci alleen worden gestart wanneer afwezigheid van zwangerschap is geverifieerd, passend anticonceptieadvies is gegeven en betrouwbare anticonceptie wordt toegepast (zie rubriek 4.3 en 4.6). Vrouwen mogen niet zwanger worden gedurende 1 maand na stopzetting van Yuvanci. Maandelijkse zwangerschapstests tijdens de behandeling met Yuvanci worden aanbevolen om vroegtijdige detectie van zwangerschap mogelijk te maken.

Hemoglobineconcentratie

Daling van hemoglobineconcentraties is in verband gebracht met endothelinereceptorantagonisten (ERA's), waaronder macitentan (zie rubriek 4.8). In placebogecontroleerde studies waren de aan macitentan gerelateerde dalingen van de hemoglobineconcentratie niet progressief, stabiliseerden ze zich na de eerste 4-12 weken van de behandeling en bleven ze stabiel tijdens chronische behandeling. Gevallen van anemie waarbij bloedceltransfusie nodig was, zijn gemeld met macitentan en andere ERA's. Starten met Yuvanci wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige anemie. Het wordt aanbevolen om de hemoglobineconcentraties te meten vóór aanvang van de behandeling met Yuvanci, en de tests tijdens de behandeling te herhalen indien klinisch geïndiceerd.

Pulmonale veno-occlusieve ziekte

Bij gebruik bij patiënten met pulmonale veno-occlusieve ziekte zijn gevallen van longoedeem gemeld met vasodilatoren (voornamelijk prostacyclinen). Derhalve moet de mogelijkheid van pulmonale veno-occlusieve ziekte worden overwogen als zich tekenen van longoedeem voordoen wanneer Yuvanci wordt toegediend aan patiënten met PAH. Aangezien er geen klinische gegevens zijn over de toediening van Yuvanci aan patiënten met een veno-occlusieve ziekte, wordt toediening van Yuvanci aan dergelijke patiënten niet aanbevolen.

Visus

Visusafwijkingen, waaronder centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR), en gevallen van NAION zijn gemeld in verband met de inname van tadalafil en andere PDE5-remmers. De meeste gevallen van CSCR verdwenen spontaan na het stoppen met tadalafil. Wat betreft NAION suggereren analyses van observationele gegevens een verhoogd risico op acute NAION bij mannen met erectiestoornissen na blootstelling aan tadalafil of andere PDE5-remmers. Aan alle patiënten die Yuvanci innemen, moet worden geadviseerd om in geval van plotselinge visusafwijking, verslechtering van de gezichtsscherpte en/of visuele vervorming te stoppen met het innemen van Yuvanci en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3). Patiënten met bekende erfelijke degeneratieve netvliesafwijkingen, waaronder retinitis pigmentosa, werden niet opgenomen in de klinische studies en het gebruik bij deze patiënten wordt niet aanbevolen.

Verminderd gehoor of plotseling gehoorverlies

Er zijn gevallen van plotseling gehoorverlies gemeld na het gebruik van tadalafil. Hoewel er in sommige gevallen andere risicofactoren aanwezig waren (zoals leeftijd, diabetes, hypertensie, eerder gehoorverlies en geassocieerde bindweefselaandoeningen), moeten patiënten het advies krijgen om onmiddellijk medische hulp te zoeken in het geval van plotselinge afname of verlies van het gehoor.

Priapisme en anatomische misvorming van de penis

Priapisme is gemeld bij mannen die behandeld werden met PDE5-remmers. Patiënten die een erectie krijgen die 4 uur of langer duurt, moeten instructie krijgen om onmiddellijk medische hulp te zoeken. Als priapisme niet onmiddellijk wordt behandeld, kan dit leiden tot beschadiging van het penisweefsel en permanent verlies van potentie. Yuvanci moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met anatomische misvorming van de penis (zoals angulatie, fibrose van het corpus cavernosum of de ziekte van Peyronie), of bij patiënten met aandoeningen die predisponeren voor priapisme (zoals sikkelcelanemie, multipel myeloom of leukemie).

Nierinsufficiëntie

Er is geen ervaring met het gebruik van Yuvanci bij patiënten die dialyse ondergaan; daarom wordt Yuvanci niet aanbevolen bij deze populatie. Het gebruik van Yuvanci bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.2 en 5.2). Patiënten met nierinsufficiëntie kunnen een hoger risico hebben op het krijgen van hypotensie en anemie tijdens behandeling met macitentan. Daarom moet controle van de bloeddruk en hemoglobine tijdens het gebruik van Yuvanci worden overwogen.

Interacties

Gebruik van Yuvanci moet worden vermeden bij patiënten die chronisch krachtige CYP3A4-inductoren gebruiken en wordt niet aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig krachtige remmers van CYP3A4 gebruiken. Voorzichtigheid is geboden wanneer Yuvanci gelijktijdig wordt toegediend met een matige remmer van zowel CYP3A4 als CYP2C9 (zie rubriek 4.5).

Cardiovasculaire aandoeningen

Het gebruik van Yuvanci wordt niet aanbevolen bij patiënten met een van de volgende cardiovasculaire aandoeningen, omdat er geen klinische gegevens zijn.

- klinisch significante aorta- en mitralisklepziekte
- pericardconstrictie
- restrictieve of congestieve cardiomyopathie
- significante linkerventrikeldisfunctie
- levensbedreigende aritmieën
- symptomatische coronaire hartziekte
- hypertensie die niet onder controle is

Tadalafil heeft systemische vaatverwijdende eigenschappen die kunnen resulteren in voorbijgaande verlagingen van de bloeddruk. Artsen moeten zorgvuldig overwegen of hun patiënten met bepaalde onderliggende aandoeningen, zoals ernstige obstructie van de linkerventrikel-uitstroom, vochtdepletie, autonome hypotensie of patiënten met hypotensie in rust, negatief beïnvloed kunnen worden door dergelijke vaatverwijdende effecten.

Bij patiënten die α_1 -blokkers gebruiken, kan gelijktijdige toediening van tadalafil bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie. Daarom wordt de combinatie van Yuvanci en doxazosine niet aanbevolen.

In het dubbelblinde gedeelte van de A DUE-studie werden voorvallen van hartfalen ($n = 4$) gemeld binnen één maand na aanvang van de behandeling met Yuvanci bij patiënten ouder dan 65 jaar die niet eerder waren behandeld met PAH-specifieke geneesmiddelen. Twee van de vier gevallen gingen over tijdens de behandeling, terwijl de andere twee met de studie stopten vanwege andere bijwerkingen [een nieuw gestelde diagnose van pulmonale veno-occlusieve ziekte (exclusie criterium volgens het studieprotocol) en anemie].

Hulpstoffen met bekend effect

Yuvanci bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Effecten van andere geneesmiddelen op Yuvanci

Sterke CYP3A4-inductoren

Krachtige inductoren van CYP3A4, waaronder rifampicine, sint-janskruid, carbamazepine en fenytoïne, kunnen de werkzaamheid van Yuvanci verminderen. Gelijktijdig gebruik met Yuvanci moet worden vermeden.

Rifampicine (600 mg per dag) verlaagde de *steady-state*-blootstelling aan macitentan met 79%, maar had geen invloed op de blootstelling aan de actieve metaboliet.

Rifampicine (600 mg per dag) verminderde de AUC van tadalafil met 88% en de $C_{\max}$ met 46% ten opzichte van de AUC- en $C_{\max}$ -waarden voor tadalafil alleen (10 mg).

Sterke CYP3A4-remmers

De combinatie van Yuvanci met sterke CYP3A4-remmers, zoals itraconazol, ketoconazol, voriconazol, claritromycine, telitromycine, nefazodon, ritonavir en saquinavir, wordt niet aanbevolen.

Ketoconazol (400 mg eenmaal daags) verhoogde de blootstelling aan macitentan ongeveer met een factor 2. Blootstelling aan de actieve metaboliet van macitentan werd verminderd met 26%.

Ketoconazol (200 mg per dag) verhoogde de blootstelling (AUC) aan tadalafil na een eenmalige dosis van 10 mg met een factor 2 en de $C_{\max}$ met 15% ten opzichte van de AUC- en de $C_{\max}$ -waarden voor tadalafil alleen.

Ketoconazol (400 mg per dag) verhoogde de blootstelling (AUC) aan tadalafil na een eenmalige dosis van 20 mg met een factor 4 en de $C_{\max}$ met 22%.

Ritonavir (200 mg tweemaal daags), dat een remmer is van CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6, verhoogde de blootstelling (AUC) aan tadalafil na een eenmalige dosis van 20 mg met een factor 2 zonder verandering in $C_{\max}$.

Ritonavir (500 mg of 600 mg tweemaal daags) verhoogde de blootstelling (AUC) aan tadalafil na een eenmalige dosis van 20 mg met 32% en verlaagde de $C_{\max}$ met 30%.

Duale matige CYP3A4- en CYP2C9-remmers

Voorzichtigheid is geboden wanneer Yuvanci gelijktijdig wordt toegediend met matige duale remmers van zowel CYP3A4 als CYP2C9 (bijv. fluconazol en amiodaron).

Fluconazol 400 mg per dag, een matige duale remmer van CYP3A4 en CYP2C9, kan de blootstelling aan macitentan met ongeveer een factor 3,8 verhogen, afgaand op fysiologie gebaseerde farmacokinetische (PBPK) modellering. Er was echter geen klinisch relevante verandering in de blootstelling aan de actieve metaboliet van macitentan. Er moet rekening worden gehouden met de onzekerheden van dergelijke modellering.

Gelijktijdige toediening van matige CYP3A4-remmers en matige CYP2C9-remmers

Matige CYP3A4-remmers (bijv. ciprofloxacine, ciclosporine, diltiazem, erytromycine, verapamil) en matige CYP2C9-remmers (bijv. miconazol en piperine) moeten met voorzichtigheid worden toegediend indien gelijktijdig toegediend met Yuvanci.

Gelijktijdige toediening van matige CYP3A4-remmers

Ciclosporine A (100 mg tweemaal daags), een gecombineerde CYP3A4- en OATP-remmer, veranderde de *steady-state*-blootstelling aan macitentan en zijn actieve metaboliet in in-vivostudies niet in klinisch relevante mate.

Effecten van Yuvanci op andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiepill

In in-vivostudies had macitentan 10 mg eenmaal daags geen invloed op de farmacokinetiek van een oraal anticonceptivum (norethisteron 1 mg en ethinylestradiol 35 µg). Bij *steady-state* verhoogde tadalafil (40 mg eenmaal daags) de blootstelling (AUC) aan ethinylestradiol met 26% en de $C_{\max}$ met 70% ten opzichte van orale anticonceptiva toegediend met placebo. Er was geen statistisch significant effect van tadalafil op levonorgestrel, wat suggereert dat het effect op ethinylestradiol het gevolg is van remming van darmsulfatie door tadalafil. De klinische relevantie van deze bevinding is onzeker; betrouwbare anticonceptie is echter verplicht voor gebruikers van Yuvanci (zie rubriek 4.6).

Terbutaline

Bij orale toediening van terbutaline kan een vergelijkbare toename in AUC en $C_{\max}$ worden verwacht als gezien bij ethinylestradiol, waarschijnlijk als gevolg van remming van darmsulfatie door tadalafil. De klinische relevantie van deze bevinding is onzeker.

CYP1A2-substraten (bijv. theofylline)

Wanneer tadalafil 10 mg werd toegediend met theofylline (een niet-selectieve fosfodi-esteraseremmer) was er geen farmacokinetische interactie. Het enige farmacodynamische effect was een geringe stijging van de hartslag (met 3,5 slag per minuut).

CYP2C9-substraten (bijv. R-warfarine)

Macitentan gegeven als meerdere doses van 10 mg eenmaal daags had geen effect op de blootstelling aan S-warfarine (CYP2C9-substraat) of R-warfarine (CYP3A4-substraat) na een eenmalige dosis van 25 mg warfarine. Het farmacodynamisch effect van warfarine op de *International Normalised Ratio* (INR) werd niet beïnvloed door macitentan. De farmacokinetiek van macitentan en zijn actieve metaboliet werden niet beïnvloed door warfarine. Tadalafil (10 en 20 mg) had geen klinisch significant effect op de blootstelling (AUC) aan S-warfarine of R-warfarine, en tadalafil had ook geen

invloed op veranderingen in protrombinetijd veroorzaakt door warfarine en versterkte niet de toename in bloedingstijd veroorzaakt door acetylsalicylzuur.

P-glycoproteïnesubstraten (bijv. digoxine)

Tadalafil (40 mg eenmaal daags) had geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van digoxine (P-gp-substraat).

Geneesmiddelen die substraat zijn van borstkankerresistentieproteïne (BCRP)

In in-vivostudies had macitentan 10 mg eenmaal daags geen invloed op de farmacokinetiek van een BCRP-substraatgeneesmiddel (riociguat 1 mg; rosuvastatine 10 mg).

Farmacodynamische interacties

Nitraten

In klinische studies is aangetoond dat tadalafil (5, 10 en 20 mg) de hypotensieve effecten van nitraten versterkt. Deze interactie duurde meer dan 24 uur en was niet langer detecteerbaar toen na de laatste dosis tadalafil 48 uur waren verstreken. Daarom is toediening van Yuvanci aan patiënten die een vorm van organisch nitraat gebruiken, zoals nitroglycerine, isosorbide en amylnitraat, gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Riociguat

In klinische studies is aangetoond dat riociguat de hypotensieve effecten van PDE5-remmers versterkt. Er was geen bewijs van een gunstig klinisch effect van de combinatie in de onderzochte populatie. Gelijktijdig gebruik van riociguat met PDE5-remmers, waaronder tadalafil, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Antihypertensiva (inclusief calciumkanaalblokkers)

De gelijktijdige toediening van doxazosine (4 en 8 mg per dag) en tadalafil (5 mg per dag en 20 mg als eenmalige dosis) versterkt het bloeddrukverlagende effect van deze alfablokker op significante wijze. Dit effect duurt minstens twaalf uur en kan symptomatisch zijn, waaronder syncope. Daarom wordt deze combinatie niet aanbevolen.

In interactiestudies uitgevoerd bij een beperkt aantal gezonde vrijwilligers werden deze effecten niet gerapporteerd met alfuzosine of tamsulosine.

Bij patiënten die gelijktijdig antihypertensieve geneesmiddelen krijgen, kan tadalafil 20 mg een bloeddrukverlaging veroorzaken die (met uitzondering van doxazosine - zie hierboven) over het algemeen gering is en waarschijnlijk niet klinisch relevant is.

Alcohol

Alcoholconcentraties werden niet beïnvloed door gelijktijdige toediening met tadalafil (10 mg of 20 mg). Er werden bovendien geen veranderingen in de concentraties van tadalafil waargenomen na gelijktijdige toediening met alcohol.

Tadalafil (20 mg) versterkte niet de gemiddelde bloeddrukdaling veroorzaakt door alcohol (0,7 g/kg of ongeveer 180 ml van 40% alcohol [wodka] bij een man van 80 kg), maar bij sommige proefpersonen werden posturele duizeligheid en orthostatische hypotensie waargenomen. Patiënten moeten bewust worden gemaakt van deze mogelijke bijwerkingen. Het effect van alcohol op de cognitieve functie werd door tadalafil (10 mg) niet versterkt.

Prostacycline en analogen daarvan, zoals epoprostenol of iloprost

De werkzaamheid en veiligheid van Yuvanci bij gelijktijdige toediening met prostacycline of analogen daarvan zijn niet onderzocht in gecontroleerde klinische studies. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening.

Behandelingen voor erectiestoornissen

De veiligheid en werkzaamheid van combinaties van tadalafil en andere PDE5-remmers of andere behandelingen voor erectiestoornissen zijn niet onderzocht. Patiënten moeten worden geïnformeerd om Yuvanci niet samen met deze geneesmiddelen in te nemen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Bij vrouwen die zwanger kunnen worden mag behandeling met Yuvanci alleen worden gestart wanneer afwezigheid van zwangerschap is geverifieerd, passend anticonceptieadvies is gegeven en betrouwbare anticonceptie wordt toegepast (zie rubriek 4.3 en 4.4). Vrouwen mogen niet zwanger worden tot 1 maand na stopzetting van Yuvanci. Maandelijke zwangerschapstests tijdens de behandeling met Yuvanci worden aanbevolen om vroegtijdige detectie van zwangerschap mogelijk te maken.

Yuvanci is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden die geen betrouwbare anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.3).

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Yuvanci bij zwangere vrouwen.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van macitentan bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek met macitentan is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is nog onbekend.

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van tadalafil bij zwangere vrouwen.

Yuvanci is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of werkzame stoffen van Yuvanci in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat macitentan in melk worden uitgescheiden. Een risico voor het kind dat borstvoeding krijgt, kan niet worden uitgesloten.

Yuvanci is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid bij de man

Ontwikkeling van testiculaire tubulaire atrofie bij mannelijke dieren werd waargenomen na behandeling met macitentan (zie rubriek 5.3). Bij patiënten die ERA's gebruiken, is een afname van het aantal zaadcellen waargenomen. Macitentan kan, net als andere ERA's, een negatieve invloed hebben op de spermatogenese bij mannen.

Twee klinische studies met tadalafil suggereerden geen verminderde vruchtbaarheid bij mensen, hoewel bij enkele mannen een afname van de spermaconcentratie werd waargenomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Yuvanci heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er kunnen echter bijwerkingen optreden (bijv. hoofdpijn, hypotensie) die de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken kunnen beïnvloeden (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten weten hoe ze reageren op Yuvanci voordat ze een voertuig gaan besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen (voorkomend bij de met Yuvanci behandelde patiënten) uit de gecombineerde gegevens van de dubbelblinde/open-label-studie A DUE waren anemie/hemoglobinedaling (22,2%), oedeem/vochtretentie (17,3%) en hoofdpijn (14,1%). In deze studie was de meest voorkomende ernstige bijwerking anemie (1,1% of 2 patiënten), gevolgd door hartkloppingen, hypotensie, intermenstruele bloeding, oedeem/vochtretentie en influenza, elk gemeld bij 1 patiënt (0,5%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Het veiligheidsprofiel dat hieronder wordt weergegeven, is gebaseerd op gegevens over Yuvanci en het bekende veiligheidsprofiel van de afzonderlijke bestanddelen macitentan en tadalafil.

De veiligheidsgegevens over Yuvanci zijn verkregen uit een dubbelblinde klinische fase 3-studie met actieve controle (A DUE) en een open-label-uitbreiding bij patiënten met PAH. Het totale aantal patiënten dat Yuvanci kreeg, was 185 patiënten, met een mediane blootstelling aan Yuvanci van 59,9 weken.

Bekende bijwerkingen van macitentan en tadalafil die niet zijn waargenomen in de A DUE-studie, zijn opgenomen in de bijwerkingentabel op basis van de productinformatie van de afzonderlijke bestanddelen macitentan en tadalafil.

Bijwerkingen zijn geordend naar systeem-/orgaanklasse volgens MedDRA en naar frequentie. De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen bij patiënten met PAH, behandeld met Yuvanci, macitentan en/of tadalafil

Systeem-/orgaanklasse	Bijwerking(en)	Frequentie ^a
Infecties en parasitaire aandoeningen	bronchitis ^b	zeer vaak
	influenza	vaak
	urinewegsinfectie	vaak
	bovenste-luchtweginfectie	vaak
	faryngitis ^b	vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	anemie/, hemoglobine verlaagd ^c	zeer vaak
	leukopenie	vaak
	trombocytopenie ^a	vaak
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheid ^a (inclusief pruritus ^d)	vaak
	angio-oedeem ^a	vaak
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	zeer vaak
	syncope	zeer vaak
	migraine ^a	vaak
	insult ^e	soms
	voorbijgaande amnesie ^e	soms
	beroerte ^e (inclusief hemorragische voorvallen)	niet bekend ^f
Oogaandoeningen	wazig zicht	vaak
	niet-arteritische anterieure ischemische opticusneuropathie (NAION) ^e	niet bekend ^f

	retina vatoocclusie ^e	niet bekend ^f
	gezichtsvelduitval ^e	niet bekend ^f
	centrale sereuze chorioretinopathie ^e	niet bekend ^f
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	tinnitus ^e	soms
	plots gehoorverlies ^e	niet bekend ^f
Hartaandoeningen	hartkloppingen	vaak
	tachycardie ^a	vaak
	plotse cardiale dood ^e	soms
	myocardinfarct ^e	niet bekend ^f
	instabiele angina pectoris ^e	niet bekend ^f
	ventriculaire aritmie ^e	niet bekend ^f
Bloedvataandoeningen	overmatig blozen ^{a,g}	zeer vaak
	hypotensie	vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	nasofaryngitis ^a (inclusief neusverstopping, sinusverstopping en rhinitis)	zeer vaak
	bloedneus	vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	nausea ^a	zeer vaak
	dyspepsie ^a	zeer vaak
	abdominaal ongemak ^a	zeer vaak
	buikpijn ^a	zeer vaak
	braken	vaak
	gastro-oesofageale refluxziekte	vaak
Lever- en galaandoeningen	verhoogde transaminasen	vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	rash	vaak
	urticaria ^e	soms
	hyperhidrose ^e	soms
	Stevens-Johnsonsyndroom ^e	niet bekend ^f
	exfoliatieve dermatitis ^e	niet bekend ^f
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	myalgie ^a	zeer vaak
	rugpijn ^a	zeer vaak
	pijn in extremiteit ^a	zeer vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	hematurie ^e	soms
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	verhoogde uterusbloeding ^h	vaak
	priapisme ^e	soms
	penis bloeding ^e	soms
	hematospermie ^e	soms
	langdurige erecties ^e	niet bekend ^f
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	oedeem ⁱ	zeer vaak
	vochtretentie ⁱ	zeer vaak
	zwelling aangezicht	vaak
	borstkaspijn	vaak

-
- ^a Wanneer dezelfde bijwerking bij meer dan één geneesmiddel is waargenomen (d.w.z. macitentan, tadalafil en Yuvanci), wordt de categorie met de hoogste frequentie weergegeven.
 - ^b Niet waargenomen met Yuvanci in gegevens uit dubbelblind onderzoek, maar gerapporteerd met macitentan-monotherapie.
 - ^c Omvat anemie, ijzerebreksanemie, anemie van chronische ziekte, hemoglobine verlaagd, normochrome anemie, pancytopenie, anemie door bloedverlies en myelofibrose.
 - ^d Pruritus werd waargenomen met macitentan in een frequentie van soms.
 - ^e Niet waargenomen met Yuvanci in gegevens uit dubbelblind onderzoek, maar gerapporteerd met tadalafil-monotherapie.
 - ^f Voorvallen die niet zijn gerapporteerd in registratiestudies en niet kunnen worden geschat op basis van de beschikbare gegevens. De bijwerkingen zijn in de tabel opgenomen als gevolg van gegevens uit postmarketing- of klinisch onderzoek naar het gebruik van tadalafil bij de behandeling van erectiestoornissen.
 - ^g Omvat overmatig blozen en opvlieger.
 - ^h Omvat zware menstruele bloeding, intermenstruele bloeding, polymenorrhagie en vaginale bloeding. Frequentie gebaseerd op blootstelling bij vrouwen.
 - ⁱ Omvat perifeer oedeem, perifere zwelling, gegeneraliseerd oedeem, zwelling, beenmergoedeem, vochtretentie, gewrichtszwelling, oedeem, hypervolemie en pericardeffusie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypotensie

Hypotensie is in verband gebracht met het gebruik van ERA's, waaronder macitentan. In de dubbelblinde periode van de A DUE-studie met Yuvanci bij patiënten met PAH was de incidentie van hypotensie 7,5% in de Yuvanci-groep; er werden geen gevallen van hypotensie gemeld in de groepen met macitentan- en tadalafil-monotherapie. De incidentie van hypotensie voor Yuvanci in de gecombineerde dubbelblinde/open-labelstudie was 6,5%.

In SERAPHIN, een langlopende dubbelblinde studie met macitentan bij patiënten met PAH, werd hypotensie gemeld bij 7,0% en 4,4% van de patiënten in de groepen met respectievelijk macitentan 10 mg monotherapie en placebo.

Oedeem/vochtretentie

Oedeem/vochtretentie is in verband gebracht met het gebruik van ERA's, waaronder macitentan. In de dubbelblinde periode van de A DUE-studie met Yuvanci bij patiënten met PAH was de incidentie van oedeem/vochtretentie 20,6%, 14,3% en 15,9% in de groepen met respectievelijk Yuvanci, macitentan en tadalafil. De incidentie van oedeem/vochtretentie voor Yuvanci in de gecombineerde dubbelblinde/open-labelfase was 17,3%.

In SERAPHIN was de incidentie van oedeembijwerkingen in de behandelingsgroepen met macitentan 10 mg monotherapie en placebo respectievelijk 21,9% en 20,5%.

Laboratoriumafwijkingen

Lever-aminotransferasen

Tijdens de dubbelblinde periode van de A DUE-studie met Yuvanci bij PAH was de incidentie van verhoogde aminotransferasen $\geq 3 \times \text{ULN}$ 1,0% en 4,5% in respectievelijk de Yuvanci- en de tadalafil-groep. In de macitentan-groep werd geen verhoging van aminotransferasen $\geq 3 \times \text{ULN}$ gemeld. De incidentie van verhoogde aminotransferasen $\geq 3 \times \text{ULN}$ was 3,4% en de incidentie van verhoogde aminotransferasen $\geq 8 \times \text{ULN}$ was 1,1% voor Yuvanci in de gecombineerde dubbelblinde/open-label-fase.

In SERAPHIN was de incidentie van aminotransferaseverhogingen (ALAT/ASAT) $> 3 \times \text{ULN}$ 3,4% bij macitentan 10 mg monotherapie en 4,5% bij placebo. Verhogingen $> 5 \times \text{ULN}$ traden op bij 2,5% van de patiënten op macitentan 10 mg monotherapie tegenover 2% van de patiënten op placebo.

Hemoglobineverlagingen en anemie

In de dubbelblinde periode van de A DUE-studie met Yuvanci bij patiënten met PAH was de incidentie van anemie 18,7%, 2,9% en 2,3% in de groepen met respectievelijk Yuvanci, macitentan en

tadalafil. De gemiddelde afname van de hemoglobineconcentratie in week 16 ten opzichte van de uitgangswaarde was voor Yuvanci groter dan voor macitentan en tadalafil: 1,39 g/dl (0,87 mmol/l), 0,68 g/dl (0,42 mmol/l) en 0,08 g/dl (0,05 mmol/l) in respectievelijk de Yuvanci-, macitentan- en tadalafil-groep. In de gecombineerde dubbelblinde/open-labelfase van de studie was behandeling met Yuvanci geassocieerd met een afname van de gemiddelde hemoglobineconcentratie van 0,95 g/dl (0,59 mmol/l) vanaf de uitgangswaarde tot week 47 (106 patiënten).

In SERAPHIN was monotherapie met macitentan 10 mg geassocieerd met een gemiddelde afname van het hemoglobinegehalte ten opzichte van placebo van 1 g/dl (0,69 mmol/l).

Witte bloedcellen

In de dubbelblinde periode van de A DUE-studie met Yuvanci bij patiënten met PAH was de gemiddelde afname van het aantal leukocyten in week 16 ten opzichte van de uitgangswaarde groter bij Yuvanci dan bij macitentan en tadalafil: $1,4 \times 10^9/l$ in de Yuvanci-groep en $0,5 \times 10^9/l$ in de macitentan- en tadalafil-groepen. In de gecombineerde dubbelblinde/open-labelfase van de studie was behandeling met Yuvanci geassocieerd met een afname in het gemiddelde aantal leukocyten van $1,2 \times 10^9/l$ vanaf de uitgangswaarde tot week 47 (106 patiënten).

In SERAPHIN was monotherapie met macitentan 10 mg geassocieerd met een afname van het gemiddelde aantal leukocyten vanaf de uitgangswaarde van $0,7 \times 10^9/l$, tegenover geen verandering in met placebo behandelde patiënten.

Bloedplaatjes

In de dubbelblinde periode van de A DUE-studie met Yuvanci bij patiënten met PAH was de gemiddelde afname van het aantal bloedplaatjes in week 16 ten opzichte van de uitgangswaarde $16,2 \times 10^9/l$ in de Yuvanci-groep, tegenover respectievelijk $19,3 \times 10^9/l$ en $5,6 \times 10^9/l$ in de macitentan- en de tadalafil-groep. In de gecombineerde dubbelblinde/open-labelfase van de studie was behandeling met Yuvanci geassocieerd met een afname in het gemiddelde aantal bloedplaatjes van $16,6 \times 10^9/l$ vanaf de uitgangswaarde tot week 47 (104 patiënten).

In SERAPHIN was monotherapie met macitentan 10 mg geassocieerd met een afname van het gemiddelde aantal bloedplaatjes ten opzichte van de uitgangswaarde van $17 \times 10^9/l$, tegenover een gemiddelde afname van $11 \times 10^9/l$ bij met placebo behandelde patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Macitentan is toegediend als een eenmalige dosis van maximaal 600 mg aan gezonde proefpersonen. Bijwerkingen van hoofdpijn, nausea en braken werden waargenomen. Tadalafil is toegediend als een eenmalige dosis van maximaal 500 mg aan gezonde proefpersonen. Bijwerkingen waren vergelijkbaar met die bij lagere doses. Op basis van de gegevens van de afzonderlijke bestanddelen is het onwaarschijnlijk dat dialyse effectief is. In het geval van een overdosis moeten standaard ondersteunende maatregelen worden genomen, indien nodig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihypertensiva, antihypertensiva voor pulmonale arteriële hypertensie, ATC-code: C02KX54.

Werkingsmechanisme

Yuvanci is een combinatietherapie in één tablet die twee orale bestanddelen bevat met verschillende werkingsmechanismen om pulmonale arteriële hypertensie te verbeteren: macitentan, een endothelinereceptorantagonist (ERA), en tadalafil, een fosfodi-esterase-5-remmer (PDE5i).

Macitentan is een oraal actieve krachtige endotheline (ET)-receptorantagonist, actief op zowel ET_A- als ET_B-receptoren en *in vitro* ongeveer 100 keer selectiever voor ET_A in vergelijking met ET_B. Macitentan vertoont een hoge affiniteit tot en langdurige bezetting van de ET-receptoren in gladdespiercellen van de longslagaders bij de mens. ET-1 en zijn receptoren (ET_A en ET_B) mediëren verschillende effecten, zoals vaatvernauwing, fibrose, proliferatie, hypertrofie en ontsteking. Bij ziektebeelden als PAH is het lokale ET-systeem gestimuleerd en betrokken bij vasculaire hypertrofie en orgaanschade.

Tadalafil is een krachtige en selectieve remmer van PDE5, het enzym dat verantwoordelijk is voor de afbraak van cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP). Pulmonale arteriële hypertensie is geassocieerd met een verminderde afgifte van stikstofmonoxide door het vasculaire endotheel en de daaruit voortvloeiende verlaging van de cGMP-concentraties in de gladde spieren van de longvaten. PDE5 is het overheersende fosfodi-esterase in de longvasculatuur. Remming van PDE5 door tadalafil verhoogt de concentraties cGMP, wat leidt tot relaxatie van de gladdespiercel in de longvaten en vasodilatatie van het pulmonale vaatbed.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Yuvanci werd aangetoond in een multinationale, multicentrische, dubbelblinde, adaptieve, gerandomiseerde studie met actieve controle en parallelle groepen (A DUE) bij 187 patiënten met PAH (WHO FC II-III). De studie was ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid van Yuvanci te vergelijken met elk van de monotherapieën, macitentan of tadalafil. Patiënten met een pulmonale vasculaire weerstand (PVR) van ten minste 240 dyn × s/cm⁵ werden gerandomiseerd om eenmaal daags Yuvanci (macitentan 10 mg en tadalafil 40 mg) (n = 108), 10 mg macitentan monotherapie (n = 35) of 40 mg tadalafil monotherapie (n = 44) te ontvangen.

Patiënten die op baseline geen therapeutische dosis PDE-5i gebruikten, kregen een titratieperiode van 1 week met macitentan 10 mg en tadalafil 20 mg.

Patiënten die behandeld werden tijdens de dubbelblinde behandelperiode (n = 186) waren ofwel behandeling-naïef (52,7%) voor een PAH-specifieke monotherapie, of gebruikten een ERA (17,2%), of een PDE5i (30,1%). De geïnccludeerde patiënten hadden idiopathische PAH (50,5%), erfelijke PAH (4,8%), PAH geassocieerd met een bindweefselaandoening (34,9%) of PAH geassocieerd met een aangeboren hartaandoening (3,2%). De gemiddelde leeftijd was 50,2 jaar (spreiding 18-80), 20,4% van de patiënten was ≥ 65 jaar oud, 22% was man en 61,8% was blank. Op het moment van inclusie was 51,1% van de patiënten WHO FC II en 48,9% WHO FC III.

Het primaire eindpunt van de studie voor de vergelijking van Yuvanci versus de afzonderlijke monotherapieën was verandering in PVR, uitgedrukt als de verhouding van week 16 tot de baseline bij patiënten met PAH.

Het belangrijkste secundaire eindpunt voor de vergelijking van Yuvanci versus de afzonderlijke monotherapieën was de verandering in de gemiddelde 6-minuten loopafstand (6MWD) vanaf de baseline tot 16 weken therapie bij patiënten met PAH.

Hemodynamica

Behandeling met Yuvanci resulteerde in een statistisch significant effect van 0,71 (95%-BI 0,61; 0,82, p < 0,0001), wat neerkomt op een reductie van 29% in PVR, vergeleken met macitentan, en van 0,72 (95%-BI 0,64; 0,80, p < 0,0001) wat neerkomt op een reductie van 28% in PVR, vergeleken met

tadalafil (tabel 2). Consistente werkzaamheid van Yuvanci op het primaire eindpunt werd gezien in alle subgroepen van leeftijd, geslacht, ras en WHO FC op baseline. Daarnaast werd consistente werkzaamheid waargenomen bij patiënten die ofwel behandeling-naïef waren of eerder waren blootgesteld aan een ERA of een PDE5i.

Tabel 2: Verandering in PVR vanaf baseline tot week 16 van de behandeling

	Behandeling-naïef en eerdere ERA-behandeling		Behandeling-naïef en eerdere PDE5i-behandeling	
	macitentan (n = 35)	Yuvanci (n = 70)	tadalafil (n = 44)	Yuvanci (n = 86)
Gemiddelde PVR op baseline 95%-BI (%)	816 (683; 949)	834 (687; 982)	802 (639; 965)	885 (749; 1020)
Daling van de gemiddelde PVR in week 16 (dyn × s/cm ⁵) 95%-BI (%)	-162 (-242; -82)	-371 (-471; -270)	-181 (-251; -111)	-385 (-468; -301)
Geometrisch gemiddelde PVR (week 16/baseline) 95%-BI (%)	0,77 (0,69; 0,87)	0,55 (0,50; 0,60)	0,78 (0,72; 0,84)	0,56 (0,52; 0,60)
Geometrisch gemiddelde verhoudingen 95%-BI (%)		0,71 (0,61; 0,82)		0,72 (0,64; 0,80)
2-zijdige p-waarde		< 0,0001		< 0,0001

PVR = pulmonale vasculaire weerstand; BI = betrouwbaarheidsintervallen; n = aantal patiënten.

Inspanningscapaciteit

Er werd een numerieke toename in 6MWD van Yuvanci waargenomen in vergelijking met macitentan of tadalafil (tabel 3).

Tabel 3: Verandering in 6MWD vanaf baseline tot week 16 van de behandeling

	Behandeling-naïef en eerdere ERA-behandeling		Behandeling-naïef en eerdere PDE5i-behandeling	
	macitentan (n = 35)	Yuvanci (n = 70)	tadalafil (n = 44)	Yuvanci (n = 86)
Gemiddelde op baseline 95%-BI (%)	347 (318; 377)	354 (330; 379)	362 (341; 383)	351 (330; 372)
Verandering ten opzichte van baseline in week 16 (m) gemiddelde 95%-BI (%)	39 (15; 62)	53 (32; 74)	16 (3; 29)	43 (27; 60)
Gemiddelde verschillen 95%-BI (%)		16 (-17; 49)		25 (-0,9; 52)
2-zijdige p-waarde		0,38		0,06

BI = betrouwbaarheidsintervallen; 6MWD = 6-minuten loopafstand; n = aantal patiënten

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Yuvanci in alle subgroepen van pediatrische patiënten met PAH (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De biologische beschikbaarheid van macitentan en tadalafil toegediend als Yuvanci was vergelijkbaar met wanneer macitentan 10 mg en tadalafil 40 mg afzonderlijk werden toegediend; bio-equivalentie werd vastgesteld na toediening van een eenmalige dosis aan gezonde proefpersonen. Bio-equivalentie

van Yuvanci (10 mg macitentan/20 mg tadalafil) werd ook vastgesteld voor de afzonderlijke bestanddelen 10 mg macitentan en 20 mg tadalafil.

Absorptie

Wanneer een Yuvanci (10 mg macitentan/40 mg tadalafil)-tablet werd toegediend aan gezonde proefpersonen met een vetrijke maaltijd, werd geen effect van voedsel op de farmacokinetiek van macitentan waargenomen en bleef de AUC voor tadalafil ongewijzigd, terwijl $C_{\max}$ met 45% toenam. Deze toename in $C_{\max}$ van tadalafil wordt niet als klinisch significant beschouwd.

Er zijn geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van macitentan 10 mg en tadalafil 20 mg waargenomen na toediening van een Yuvanci (macitentan 10 mg en tadalafil 20 mg)-tablet aan gezonde proefpersonen na een vetrijke, calorierijke maaltijd.

Macitentan

Maximale plasmaconcentraties van macitentan worden ongeveer 9 uur na toediening bereikt.

Tadalafil

Tadalafil wordt na orale toediening gemakkelijk geabsorbeerd en de gemiddelde maximale waargenomen plasmaconcentratie ($C_{\max}$) wordt bereikt na een mediane tijd van ongeveer 2 uur na toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van tadalafil na orale toediening is niet vastgesteld.

Distributie

Macitentan

Macitentan en zijn actieve metaboliet zijn sterk gebonden aan plasma-eiwitten (> 99%), voornamelijk aan albumine en in mindere mate aan alfa1-zuur glycoproteïne. Macitentan en zijn actieve metaboliet ACT-132577 worden goed verdeeld in weefsels, zoals aangegeven door een schijnbaar verdelingsvolume (V_{ss}/F) van ongeveer 50 l en 40 l voor respectievelijk macitentan en ACT-132577.

Tadalafil

Het gemiddelde verdelingsvolume is ongeveer 77 l, wat aangeeft dat tadalafil in weefsels wordt verdeeld. Bij therapeutische concentraties is 94% van tadalafil in plasma gebonden aan eiwitten. Eiwitbinding wordt niet beïnvloed door verminderde nierfunctie. Minder dan 0,0005% van de toegediende dosis verscheen in het sperma van gezonde proefpersonen.

Biotransformatie

Macitentan

Macitentan heeft vier primaire metabole routes. Oxidatieve depropylering van het sulfamide levert een farmacologisch actieve metaboliet op. Deze reactie is afhankelijk van het cytochroom-P450-systeem (CYP), voornamelijk CYP3A4 (ongeveer 99%) met geringe bijdragen van CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19. De actieve metaboliet circuleert in menselijk plasma en kan bijdragen aan het farmacologische effect. Andere metabole routes leveren producten op zonder farmacologische activiteit. Bij deze routes speelt CYP2C9 een hoofdrol met geringe bijdragen van CYP2C8, CYP2C19 en CYP3A4.

Tadalafil

Tadalafil wordt voornamelijk gemetaboliseerd door de CYP3A4-isovorm. De belangrijkste circulerende metaboliet is methylcatecholglucuronide. Deze metaboliet is minstens 13.000 keer

minder krachtig voor PDE5 dan tadalafil. Bijgevolg wordt niet verwacht dat deze klinisch actief is in de waargenomen metabolietconcentraties.

Eliminatie

Macitentan

Plasmaconcentraties van macitentan en zijn actieve metaboliet dalen langzaam, met een schijnbare eliminatiehalfwaardetijd van respectievelijk ongeveer 16 uur en 48 uur. Macitentan wordt alleen uitgescheiden na uitgebreide omzetting. De belangrijkste uitscheidingsroute is via de urine, goed voor ongeveer 50% van de dosis.

Tadalafil

Bij gezonde proefpersonen is de gemiddelde orale klaring voor tadalafil 3,4 l/h en de gemiddelde halfwaardetijd 24 uur.

Tadalafil wordt voornamelijk uitgescheiden als inactieve metabolieten, voornamelijk in de feces (ongeveer 61% van de dosis) en in mindere mate in de urine (ongeveer 36% van de dosis).

Lineariteit/non-lineariteit

Macitentan

Na herhaalde toediening is de farmacokinetiek van macitentan tot en met 30 mg dosisproportioneel.

Tadalafil

Bij gezonde proefpersonen neemt de blootstelling aan tadalafil (AUC) over een dosisbereik van 2,5 tot 20 mg evenredig toe met de dosis. Tussen 20 mg en 40 mg wordt een minder dan evenredige toename van de blootstelling waargenomen. Tijdens dosering van tadalafil 20 mg en 40 mg eenmaal daags worden *steady-state*-plasmaconcentraties bereikt binnen 5 dagen, en de blootstelling is ongeveer het 1,5-voudige van die na een eenmalige dosis.

Onderzoek naar farmacokinetische interacties

In hun klinische doses hebben macitentan en tadalafil geen bekende effecten op CYP450-isovormen of transporters.

Macitentan of tadalafil als substraat van geneesmiddelentransporters

Macitentan is geen substraat voor P-gp/MDR-1. Macitentan en zijn actieve metaboliet zijn geen relevante substraten van OATP1B1 en OATP1B3, maar komen de lever binnen via passieve diffusie. Tadalafil is een substraat van P-gp.

Bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie

De farmacokinetiek van Yuvanci is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie was de blootstelling aan macitentan en zijn actieve metaboliet met een factor van respectievelijk 1,3 en 1,6 verhoogd. Deze toename wordt niet als klinisch relevant beschouwd voor macitentan-monotherapie.

In klinisch-farmacologische studies met tadalafil in een eenmalige dosis (5 tot 20 mg) was er ongeveer een verdubbeling van de blootstelling aan tadalafil (AUC) bij personen met lichte (creatinineklaring

51 tot 80 ml/min) of matige (creatinineklaring 31 tot 50 ml/min) nierinsufficiëntie en bij personen met terminale nierziekte die gedialyseerd worden. Bij hemodialysepatiënten was de $C_{\max}$ 41% hoger dan waargenomen bij gezonde proefpersonen. Hemodialyse draagt in verwaarloosbare mate bij aan de eliminatie van tadalafil.

Yuvanci wordt niet aanbevolen bij patiënten die dialyse ondergaan of bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) vanwege de verhoogde blootstelling (AUC) aan tadalafil, gebrek aan klinische ervaring en het gebrek aan vermogen om de klaring door dialyse te beïnvloeden (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van Yuvanci is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Bij personen met lichte, matige of ernstige leverinsufficiëntie was de blootstelling aan macitentan verminderd met respectievelijk 21%, 34% en 6% en voor de actieve metabooliet met respectievelijk 20%, 25% en 25%. Deze afname wordt niet als klinisch relevant beschouwd voor macitentan-monotherapie.

De blootstelling (AUC) aan tadalafil bij personen met lichte en matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A en B) is vergelijkbaar met de blootstelling bij gezonde proefpersonen wanneer een dosis van 10 mg wordt toegediend. Er zijn beperkte klinische gegevens over de veiligheid van tadalafil bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van eenmaal daagse dosering van tadalafil aan patiënten met leverinsufficiëntie.

Patiënten met PAH

Bij patiënten met PAH was de blootstelling aan macitentan en zijn actieve metabooliet een factor van respectievelijk ongeveer 1,2 en 1,3 hoger dan bij gezonde proefpersonen.

De blootstelling aan tadalafil bij patiënten met PAH was 1,3 keer hoger dan bij gezonde proefpersonen.

Deze verschillen worden niet als klinisch relevant beschouwd.

Er zijn geen klinisch relevante effecten op de farmacokinetiek van macitentan en tadalafil waargenomen bij ouderen of als gevolg van ras of geslacht.

Er zijn geen klinisch relevante effecten op de farmacokinetiek van tadalafil waargenomen bij patiënten met diabetes.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen niet-klinische studies met Yuvanci uitgevoerd. De niet-klinische toxicologische gegevens zijn gebaseerd op bevindingen in studies met macitentan en tadalafil afzonderlijk.

Macitentan

Verdikking van de intima van kransslagaders werd waargenomen bij honden bij 17-voudige blootstelling van de mens na 4 tot 39 weken behandeling. Vanwege de soortspecifieke gevoeligheid en de veiligheidsmarge wordt deze bevinding als niet relevant voor de mens beschouwd.

Macitentan was niet genotoxisch in een standaardbatterij van in-vitro- en in-vivo-assays. Macitentan was niet fototoxisch *in vivo* na een eenmalige dosis bij blootstellingen tot 24-voudige blootstelling van de mens.

Carcinogeniteitsstudies met een duur van 2 jaar bij ratten en muizen toonden geen carcinogeen potentieel aan bij blootstellingen die respectievelijk het 18-voudige en 116-voudige waren van de blootstelling bij de mens.

Dilatatie van de testiculaire tubuli werd waargenomen in chronische toxiciteitsstudies met mannelijke ratten en honden met veiligheidsmarges van respectievelijk 11,6 en 5,8. Tubulaire dilatatie was volledig reversibel. Na 2 jaar behandeling werd atrofie van de testiculaire tubuli gezien bij ratten met een blootstelling die 4 keer zo hoog was als bij mensen. Hypospermatogenese werd waargenomen in de levenslange carcinogeniteitsstudie bij ratten en in de toxiciteitsstudies met herhaalde doses bij honden bij blootstellingen die veiligheidsmarges van 9,7 bij ratten en 23 bij honden opleveren. De veiligheidsmarges voor vruchtbaarheid waren 18 voor mannelijke en 44 voor vrouwelijke ratten.

Macitentan was in alle geteste doses teratogeen bij konijnen en ratten. Bij beide soorten waren er cardiovasculaire afwijkingen en afwijkingen in de fusie van de mandibulaire boog.

Toediening van macitentan aan vrouwelijke ratten vanaf de late dracht tot en met de lactatie bij een blootstelling van de moeder die 5 keer zo hoog was als de blootstelling van de mens, veroorzaakte een verminderde overleving van de pups en een verminderde voortplantingscapaciteit van de nakomelingen die aan macitentan waren blootgesteld in de laatste fase in de uterus en via de melk tijdens de zoogperiode.

Behandeling van juveniele ratten vanaf postnatale dag 4 tot dag 114 veroorzaakte een verminderde toename van het lichaamsgewicht, wat leidde tot secundaire effecten op de ontwikkeling (vertraging van de testikelindaling, reversibele vermindering van de lengte van pijpbeenderen, verlengde oestruscycli). Verhoogd pre- en post-implantatieverlies, een verlaagd gemiddeld aantal pups en een verlaagd gewicht van testis en epididymis werden waargenomen bij blootstellingen die 7 keer zo hoog waren als de blootstelling bij de mens. Atrofie van testiculaire tubuli en effecten op voortplantingsvariabelen en spermamorfologie werden geregistreerd bij blootstellingen die 3,8 keer zo hoog waren als de blootstelling bij de mens.

Tadalafil

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Hydroxypropylcellulose
Laaggesubstitueerde hydroxypropylcellulose (E463a)
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat (E470b)
Microkristallijne cellulose (E460i)
Polysorbaat 80 (E433)
Povidon (E1201)
Natriumzetmeelglycolaat
Natriumlaurylsulfaat

Yuvanci 10 mg/20 mg filmomhulling

Hypromellose
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Lactosemonohydraat
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)

Triacetine (E1518)

Yuvanci 10 mg/40 mg filmomhulling

Hypromellose
Lactosemonohydraat
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)
Triacetine (E1518)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Yuvanci 10 mg/20 mg filmomhulde tabletten

30 × 1 filmomhulde tabletten in aluminium geperforeerde eenheidsblisterverpakking met geïntegreerd droogmiddel. De productcontactlaag is een polyethyleenlaag zonder droogmiddel.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmomhulde tabletten

30 × 1 filmomhulde tabletten in aluminium geperforeerde eenheidsblisterverpakking met geïntegreerd droogmiddel. De productcontactlaag is een polyethyleenlaag zonder droogmiddel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: {DD maand JJJ}

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

• Extra risicobeperkende maatregelen

De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Yuvanci in de handel wordt gebracht, aan alle patiënten die Yuvanci naar verwachting zullen gebruiken, het volgende voorlichtingsmateriaal wordt verstrekt:

- patiëntenkaart.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Yuvanci 10 mg/20 mg filmomhulde tabletten
macitentan/tadalafil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg macitentan en 20 mg tadalafil.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

30 × 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1859/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Yuvanci 10 mg/20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yuvanci 10 mg/20 mg filmomhulde tabletten
macitentan/tadalafil

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Janssen-Cilag Int

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Yuvanci 10 mg/40 mg filmomhulde tabletten
macitentan/tadalafil

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg macitentan en 40 mg tadalafil.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactosemonohydraat.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet
30 × 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/24/1859/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Yuvanci 10 mg/40 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yuvanci 10 mg/40 mg filmomhulde tabletten
macitentan/tadalafil

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Janssen-Cilag Int

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Patiëntenkaart

Pagina 1

Voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie Op deze kaart staat belangrijke veiligheidsinformatie. U moet dit weten als u Yuvanci gebruikt. Draag deze kaart altijd bij u. Laat hem zien aan elke arts van wie u medische zorg krijgt. Yuvanci® 10 mg/20 mg Yuvanci® 10 mg/40 mg macitentan/tadalafil filmomhulde tabletten NL	Belangrijk: meld zwangerschap of bijwerkingen die u krijgt tijdens de behandeling met Yuvanci onmiddellijk aan de arts van wie u Yuvanci heeft gekregen. Behandelcentrum: Naam voorschrijvend arts: Telefoonnummer van de voorschrijvend arts:
--	---

Pagina 2

Pagina 3

Zwangerschap Yuvanci kan slecht zijn voor de ontwikkeling van de ongeboren baby. Daarom mag u Yuvanci niet innemen als u zwanger bent. U mag ook niet zwanger worden zolang u Yuvanci gebruikt. Bovendien kan een zwangerschap bij pulmonale arteriële hypertensie de klachten van uw ziekte veel erger maken.	Voorbehoedsmiddelen (anticonceptie) U moet een betrouwbare vorm van voorbehoedsmiddelen gebruiken zolang u Yuvanci gebruikt. Bespreek eventuele vragen zeker met uw arts. U moet een zwangerschapstest doen voordat u begint met Yuvanci. Daarna ook elke maand tijdens de behandeling. Zelfs als u denkt dat u niet zwanger bent.
---	--

Pagina 4

Pagina 5

Net als andere medicijnen van dezelfde soort kan Yuvanci invloed hebben op de lever. Uw arts doet bloedonderzoek voordat u begint met de behandeling met Yuvanci en tijdens de behandeling. Dit is om te controleren of uw lever goed werkt. Tekenen dat uw lever niet goed werkt, zijn onder andere: • misselijk zijn (neiging tot overgeven) • overgeven (braken) • koorts (hoge temperatuur) • pijn in uw buik • geelzucht (geel worden van uw huid of het wit van uw ogen) • donkere urine • jeukende huid • geen fut hebben of moe zijn (ongewone moeheid of uitputting) • griepachtige klachten (pijn in gewrichten en spieren met koorts)	Als u een van deze klachten heeft: vertel dit onmiddellijk aan uw arts. Heeft u een vraag over uw behandeling? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
--	--

Pagina 6

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Yuvanci 10 mg/20 mg filmomhulde tabletten
Yuvanci 10 mg/40 mg filmomhulde tabletten
macitentan/tadalafil

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Yuvanci en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Yuvanci en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Yuvanci bevat twee werkzame stoffen: macitentan en tadalafil. Macitentan hoort bij een soort van geneesmiddelen die endothelinereceptorantagonisten (ERA's) heten. Tadalafil hoort bij een soort van geneesmiddelen die fosfodi-esterase-type 5-remmers (PDE5i) heten.

Dit middel is voor de langdurige behandeling van volwassenen met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) van klasse II of klasse III volgens de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). Het is een andere manier voor het samen innemen van macitentan en tadalafil als aparte tabletten.

PAH is een hoge bloeddruk in de bloedvaten die het bloed van het hart naar de longen vervoeren (de longslagaders). Bij mensen met PAH worden deze slagaders nauwer. Daardoor moet het hart harder werken om het bloed erdoorheen te pompen. Hierdoor voelen mensen zich moe, duizelig en kortademig. De klasse geeft aan hoe erg de ziekte is. Bij patiënten met klasse II-PAH is hun lichamelijke activiteit een beetje beperkt. Bij klasse III is hun lichamelijke activiteit duidelijk beperkt.

Dit middel maakt de longslagaders wijder. Daardoor kan het hart er gemakkelijker bloed doorheen pompen. Dit verlaagt de bloeddruk en vermindert de klachten. Lichamelijke activiteit lukt dan beter en de ziekte zal beter verlopen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft kort geleden een hartaanval gehad (minder dan 90 dagen geleden).
- U bent zwanger of u zou zwanger kunnen worden omdat u geen betrouwbare voorbehoedsmiddelen (anticonceptie) gebruikt. Zie rubriek 2: 'Zwangerschap en borstvoeding'.
- U geeft borstvoeding. Zie rubriek 2: 'Zwangerschap en borstvoeding'.

- U heeft een ernstige leverziekte of u heeft zeer veel leverenzymen in uw bloed. Praat met uw arts. Die beslist of dit geneesmiddel geschikt voor u is.
- U heeft een heel lage bloeddruk (90/50 mmHg).
- U gebruikt nitraten of riociguat. Zie rubriek 2 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?'.
- U heeft ooit niet-arteritische anterieure ischemische opticusneuropathie gehad (NAION, een aandoening die ook wel bekend is als 'ooginfarct'). Daarbij kunt u minder goed zien doordat er minder bloed door het oog stroomt.

Is een van deze dingen op u van toepassing? **Vertel dit dan aan uw arts.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Er moet voor u onderzoek in het laboratorium worden gedaan. Dit gebeurt voordat u begint met dit middel en tijdens de behandeling. Uw arts geeft dat aan.

Bent u een vrouw die zwanger kan worden? Uw arts vraagt u om een zwangerschapstest te doen voordat u begint met dit middel en regelmatig (één keer per maand) tijdens de behandeling. Zie rubriek 2 'Zwangerschap en borstvoeding'.

Uw arts neemt bloed af om te testen:

- of uw lever goed werkt;
- of u bloedarmoede heeft (een laag aantal rode bloedcellen).

Dit middel kan verhoging geven van leverenzymen (eiwitten). Dat kan een teken zijn dat uw lever niet goed werkt. Andere tekenen dat uw lever niet goed werkt, zijn de volgende klachten:

- misselijk zijn
- overgeven (braken)
- koorts
- buikpijn
- geel worden van uw huid of het wit van uw ogen (geelzucht)
- donkere urine
- jeukende huid
- ongewone moeheid of uitputting (geen fut hebben of moe zijn)
- griepachtige klachten (pijn in gewrichten spieren met koorts)

Heeft u een van deze klachten tijdens de behandeling met dit middel? **Vertel het dan onmiddellijk aan uw arts.**

Dit middel kan bloedarmoede veroorzaken (te weinig rode bloedcellen). Krijgt u een van de volgende klachten? Die kunnen wijzen op bloedarmoede. **Vertel het dan onmiddellijk aan uw arts.**

- duizelig zijn
- moeheid
- zich niet lekker voelen
- zwakte
- snelle hartslag
- hartkloppingen (dat is een krachtige hartslag die ook snel of onregelmatig kan zijn)
- bleek zijn

Vertel uw arts voordat u de tabletten inneemt of u de volgende aandoeningen heeft:

- naast uw PAH een andere ziekte van uw hart of uw bloedvaten, zoals:
 - aandoeningen van de aortaklep en de mitralisklep (problemen met de hartkleppen wat invloed kan hebben op de bloedstroom);
 - pericarditis constrictiva (een aandoening waarbij het zakje om het hart te nauw wordt, waardoor het hart niet goed kan werken);
 - restrictieve of congestieve hartziekte (een ziekte waarbij de hartspier stijf of zwak wordt; dit geeft problemen met het goed rondpompen van het bloed);

- linker-ventrikel-disfunctie (een aandoening waarbij de linkerkant van het hart moeite heeft om het bloed goed naar de rest van het lichaam te pompen);
- aritmie (afwijkingen in het hartritme);
- ziekte van de kransslagader (hartziekte door nauwer worden of verstopping van de bloedvaten die het hart van bloed voorzien);
- ongecontroleerde hypertensie (hoge bloeddruk die niet goed onder controle is).
- problemen met uw bloeddruk, zoals grote dalingen van uw bloeddruk als u gaat staan of als uw bloeddruk steeds lager is dan normaal;
- een erfelijke ziekte die uw netvlies beschadigt (het vlies achterin het oog dat gevoelig is voor licht);
- een ernstig probleem met uw lever;
- een ernstig probleem met uw nier(en).

Als u nierproblemen heeft, praat dan met uw arts voordat u dit middel gebruikt. U kunt een grotere kans hebben op een lage bloeddruk en bloedarmoede tijdens de behandeling met dit middel.

Bij patiënten met pulmonale veno-occlusieve ziekte (verstopping van de longaders) kan het gebruik van geneesmiddelen voor de behandeling van PAH, waaronder dit middel, leiden tot longoedeem (vochtophoping in de longen). Krijgt u tijdens het gebruik van dit middel klachten van longoedeem?

Vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts. Bijvoorbeeld:

- een plotselinge, flinke toename van ademnood;
- hoesten;
- moe zijn na inspanning;
- moeite met ademen als u plat ligt.

Vertel het uw arts voordat u dit middel inneemt als u een misvorming van de penis heeft, zoals:

- kromstand van de penis, een ziekte waarbij de penis gebogen is. Dat kan komen door vorming van bindweefsel in de zwellichamen (littekenvorming in bepaalde weefsels in de penis);
- de ziekte van Peyronie, een ziekte bij volwassen mannen waarbij ze een 'plaque' of littekenweefsel hebben en kunnen voelen. Daarbij krijgt de penis ook een gebogen vorm.
- een ziekte waardoor u eerder kans heeft op priapisme (een langdurige en pijnlijke erectie die zonder seksuele stimulatie kan optreden). Zo'n ziekte is bijvoorbeeld een afwijking van de rode bloedcellen (sikkelcelanemie), beenmergkanker (multipel myeloom) of kanker van de bloedcellen (leukemie).

Krijgt u tijdens de behandeling met dit middel een erectie die 4 uur of langer duurt? **Raadpleeg dan onmiddellijk een arts.**

Afwijkingen aan de ogen en plotseling blind worden, kwamen voor tijdens het gebruik van tadalafil en PDE5-remmers. Merkt u dat u plotseling minder goed of helemaal niet meer kunt zien of ziet u vervormd of wazig tijdens de behandeling? Stop dan met Yuvanci en **neem onmiddellijk contact op met uw arts.**

Minder goed horen of plotseling doof worden, is vastgesteld bij sommige patiënten die tadalafil gebruiken. Het is niet bekend of deze klachten direct te maken hadden met tadalafil. Toch moet u **onmiddellijk contact opnemen met uw arts** als u merkt dat u minder goed hoort of plotseling doof bent.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar. Dit middel is niet onderzocht bij kinderen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Yuvanci nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts of apotheker.**

Neem dit middel niet in als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- riociguat (een geneesmiddel voor de behandeling van PAH en chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie)
- nitraten, zoals nitroglycerine, isosorbide en amylnitraat (voor pijn op de borst)

Praat met uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

Geneesmiddelen die de werkzaamheid van Yuvanci kunnen verminderen doordat ze de hoeveelheid ervan in het bloed verlagen, zoals:

- sint-janskruid (een kruidenmiddel bij depressie)
- fenytoïne of carbamazepine (geneesmiddelen voor de behandeling van epilepsie)
- rifampicine (een antibioticum om infecties te behandelen)

Geneesmiddelen die het risico op bijwerkingen van Yuvanci vergroten, waaronder:

- claritromycine, telitromycine, ciprofloxacin, erytromycine (antibiotica voor de behandeling van infecties)
- ritonavir, saquinavir (gebruikt voor de behandeling van hiv-infecties)
- doxazosine (gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk of prostaatproblemen)
- nefazodon (gebruikt voor de behandeling van depressie)
- ketoconazol (behalve bij gebruik als shampoo), fluconazol, itraconazol, miconazol, voriconazol (geneesmiddelen tegen schimmelinfecties)
- amiodaron (om de hartslag onder controle te houden)
- ciclosporine (gebruikt om orgaanafstoting na transplantatie te voorkomen)
- diltiazem, verapamil (voor de behandeling van hoge bloeddruk of bepaalde hartproblemen)
- prostacycline en soortgelijke geneesmiddelen, zoals epoprostenol en iloprost (gebruikt voor de behandeling van PAH, littekenvorming in de longen en verstopte slagaders)

Waarop moet u letten met eten en alcohol?

Neemt u piperine als voedingssupplement? Dit kan de reactie van het lichaam op sommige geneesmiddelen, waaronder Yuvanci, veranderen. Neem contact op met uw arts of apotheker als dit het geval is.

Het drinken van alcohol kan uw bloeddruk tijdelijk verlagen. Als u dit middel heeft ingenomen of van plan bent het in te nemen, vermijd dan overmatig alcoholgebruik (meer dan 5 eenheden alcohol). Dit kan namelijk het risico op duizeligheid bij het opstaan verhogen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dit middel mag niet worden gebruikt tijdens zwangerschap. Het kan schadelijk zijn voor de ongeboren baby. Zie rubriek 2 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?'.

- Als u zwanger kunt worden, moet u een betrouwbare vorm van voorbehoedsmiddelen (anticonceptie) gebruiken zolang u dit middel gebruikt. Praat met uw arts over voorbehoedsmiddelen.
- Neem dit middel niet in als u zwanger bent of van plan bent zwanger te worden.
- Wordt u zwanger of denkt u dat zwanger kunt zijn terwijl u dit middel gebruikt? Of kort na het stoppen met dit middel (tot 1 maand)? **Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.**

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, dan vraagt uw arts u een zwangerschapstest te doen voordat u begint met het innemen van dit middel en regelmatig (eenmaal per maand) zolang u dit middel gebruikt.

Het is niet bekend of dit middel in de moedermelk terechtkomt. Geef geen borstvoeding zolang u dit middel gebruikt. Praat met uw arts als u van plan bent borstvoeding te geven. Zie rubriek 2 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?'.

Vruchtbaarheid

Dit middel kan leiden tot minder zaadcellen bij mannen. Praat met uw arts als u kinderen wilt krijgen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel kan bijwerkingen geven, zoals hoofdpijn en lage bloeddruk (vermeld in rubriek 4). De klachten van PAH kunnen ook zorgen dat u minder goed kunt rijden. Ga zorgvuldig na hoe u op dit middel reageert voordat u gaat rijden of machines gebruikt.

Yuvanci bevat lactosemonohydraat en natrium

- Dit middel bevat lactosemonohydraat. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.
- Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De geadviseerde dosis Yuvanci is één tablet van 10 mg/40 mg, één keer per dag. In sommige situaties kan uw arts besluiten om te beginnen met een lagere dosis van 10 mg/20 mg één keer per dag. Hierdoor went uw lichaam aan het nieuwe geneesmiddel. Als dit goed gaat, verhoogt uw arts uw dosis daarna tot de dosis van één tablet van 10 mg/40 mg, één keer per dag.

Slik de tablet in zijn geheel door met een glas water. Kauw niet op de tablet en breek hem niet. U kunt dit middel met of zonder voedsel innemen. Het is het beste om de tablet elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker. U kunt een of meer van de bijwerkingen krijgen die in rubriek 4 staan.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeet dit middel in te nemen, neem dan een dosis zodra u eraan denkt. Ga daarna door met het innemen van uw tabletten op de gebruikelijke tijden. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Dit middel is een behandeling die u moet blijven innemen om uw PAH onder controle te houden. Stop niet met het innemen van dit middel, tenzij u dit met uw arts heeft afgesproken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De hieronder vermelde bijwerkingen zijn gezien met dit middel. Of ze zijn eerder gemeld met de werkzame stoffen (macitentan of tadalafil) in dit middel en kunnen ook hierbij voorkomen.

Als u een van de volgende bijwerkingen krijgt, stop dan met het gebruik van dit middel en zoek onmiddellijk medische hulp:

- ernstige allergische reacties (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)
 - De klachten zijn onder andere zwelling rond de ogen, het gezicht, de lippen, tong of keel. Als zwelling van de keel de luchtweg blokkeert, kan dat levensbedreigend zijn. Merkt u een van deze klachten tijdens behandeling met dit middel? Roep dan onmiddellijk medische hulp in;
- pijn op de borst (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)
 - Krijgt u pijn op de borst tijdens behandeling met dit middel? Roep dan onmiddellijk medische hulp in. Gebruik geen nitraten tegen uw klachten;
- priapisme, een langdurige en mogelijk pijnlijke erectie die zonder seksuele stimulatie kan optreden (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)
 - Heeft u een erectie die meer dan 4 uur duurt tijdens behandeling met dit middel? Roep dan onmiddellijk medische hulp in;
- plotseling blind worden of vervormd, vaag, wazig zicht in het midden of plotseling minder goed zien. (Het is niet bekend hoe vaak mensen deze bijwerkingen kunnen krijgen.);
 - Krijgt u deze bijwerkingen tijdens behandeling met dit middel? Roep dan onmiddellijk medische hulp in.

Andere bijwerkingen zijn onder andere:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- oedeem/vocht vasthouden (dik worden), vooral van de enkels en voeten
- hoofdpijn
- bloedarmoede (laag aantal rode bloedcellen) of verminderd hemoglobine (het eiwit in rode bloedcellen dat zuurstof naar uw hele lichaam brengt)
- misselijk zijn
- het verteren van eten in uw lichaam gaat niet goed (indigestie)
- buikpijn
- ongemak in de buik
- neus-keelontsteking (ontsteking van de keel en de neus)
- bronchitis (ontsteking van de luchtwegen)
- spierpijn
- rugpijn
- pijn in de armen en benen
- blozen (rood worden van de huid)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- overgeven (braken)
- maagzuur dat naar boven komt (zure reflux)
- flauwvallen
- migraine
- griep
- infectie van de urinewegen (ontsteking van de delen van het lichaam waar plas [urine] wordt verzameld en uitgeplast)
- luchtweginfectie (ontsteking van het ademhalingsstelsel, ontsteking van de borst of neus, bijholtes of keel, een verkoudheid)
- keelontsteking (faryngitis)

- bloedneus (epistaxis)
- hartkloppingen (een krachtige hartslag die ook snel of onregelmatig kan zijn)
- snelle hartslag
- meer leverenzymen, zoals blijkt uit bloedonderzoek
- laag aantal witte bloedcellen (leukopenie)
- laag aantal bloedplaatjes, deeltjes die het bloed helpen om te stollen (trombocytopenie)
- lage bloeddruk (hypotensie)
- wazig zien
- meer bloedverlies uit de baarmoeder dan normaal
- huiduitslag
- overgevoeligheid (allergische reacties), waaronder jeuk

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- epileptische aanval
- tijdelijk geheugenverlies
- plotseling overlijden aan hartstilstand (als het hart onverwacht stopt met kloppen, en dit leidt tot bewusteloosheid en dood)
- uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten)
- overmatig zweten (hyperhidrose)
- penisbloeding
- bloed in sperma en/of urine (hematospermie)
- oorsuizen (tinnitus)
- bloed in de urine

Niet bekend (kan niet worden geschat)

- beroerte
- hartaanval (myocardinfarct)
- pijn op de borst (instabiele angina pectoris)
- onregelmatige hartslag (abnormaal hartritme dat ontstaat onderin de hartkamers)
- Stevens-Johnsonsyndroom (erge uitslag op de huid met blaren en afschilferende huid, vooral rond de mond, neus, ogen en geslachtsorganen)
- schilferende of vervellende huid
- verstopping in een bloedvatje in het netvlies (bloedprop in de bloedvaten in het oog, die wazig zicht of blindheid kan veroorzaken)
- uitval van een deel van het gezichtsveld
- plotseling gehoorverlies

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn macitentan en tadalafil.

Elke 10 mg/20 mg-filmomhulde tablet bevat 10 mg macitentan en 20 mg tadalafil.

Elke 10 mg/40 mg-filmomhulde tablet bevat 10 mg macitentan en 40 mg tadalafil.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern

Hydroxypropylcellulose

Laaggesubstitueerde hydroxypropylcellulose (E463a)

Lactosemonohydraat (zie rubriek 2 Yuvanci bevat lactose)

Magnesiumstearaat (E470b)

Microkristallijne cellulose (E460i)

Polysorbaat 80 (E433)

Povidon (E1201)

Natriumzetmeelglycolaat (zie rubriek 2 Yuvanci bevat natrium)

Natriumlaurylsulfaat

Filmomhulling

Hypromellose

Lactosemonohydraat

Titaandioxide (E171)

Triacetine (E1518)

Talk (E553b)

Yuvanci 10 mg/20 mg filmomhulde tabletten bevatten ook rood ijzeroxide (E172) en geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Yuvanci eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Yuvanci 10 mg/20 mg filmomhulde tabletten zijn roze, langwerpige tabletten met 'MT' erin gedrukt aan de ene kant en '1020' aan de andere kant. Yuvanci 10 mg/20 mg wordt geleverd als 30 × 1 filmomhulde tabletten in aluminium geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met geïntegreerd droogmiddel.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmomhulde tabletten zijn witte tot bijna witte, langwerpige tabletten met 'MT' erin gedrukt aan de ene kant en '1040' aan de andere kant. Yuvanci 10 mg/40 mg wordt geleverd als 30 × 1 filmomhulde tabletten in aluminium geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met geïntegreerd droogmiddel.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

België

Fabrikant

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>