

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Yuvanci 10 mg/20 mg filmdrasjerte tabletter
Yuvanci 10 mg/40 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Yuvanci 10 mg/20 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg macitentan og 20 mg tadalafil.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg macitentan og 40 mg tadalafil.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver 10 mg/20 mg filmdrasjerte tablett inneholder ca. 147 mg laktose (som monohydrat).

Hver 10 mg/40 mg filmdrasjerte tablett inneholder ca. 253 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Yuvanci 10 mg/20 mg filmdrasjerte tabletter

Rosa, avlange, 13 mm × 6 mm filmdrasjerte tabletter merket med "1020" på den ene siden og "MT" på den andre siden.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmdrasjerte tabletter

Hvite til nesten hvite, avlange, 15 mm × 7 mm filmdrasjerte tabletter merket med "1040" på den ene siden og "MT" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Yuvanci er indisert som substitusjonsterapi for langtidsbehandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) hos voksne pasienter med WHO-funksjonsklasse (FC) II til III, som allerede får behandling med kombinasjonen av macitentan og tadalafil gitt samtidig som separate tabletter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal kun innledes og overvåkes av en lege med erfaring innen behandling av PAH.

Dosering

Den anbefalte dosen av Yuvanci er én 10 mg/40 mg tablett tatt oralt én gang daglig.

- Til pasienter som allerede behandles med 10 mg macitentan og 40 mg tadalafil som separate tabletter, brukes Yuvanci 10 mg/40 mg tablett.
- Til pasienter som allerede behandles med 10 mg macitentan og 20 mg tadalafil som separate tabletter, brukes Yuvanci 10 mg/20 mg tablett. Dosen kan økes til 10 mg/40 mg én gang daglig, basert på tolerabilitet.

Yuvanci skal tas hver dag til omtrent samme tid.

Glemt dose

Dersom pasienten glemmer en dose av Yuvanci, skal pasienten ta den så snart som mulig, og deretter ta neste dose til vanlig fastsatt tidspunkt. Pasienten skal ikke ta to doser på samme tid dersom en dose har blitt glemt.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk av Yuvanci er ikke anbefalt hos pasienter som gjennomgår dialyse eller hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt). Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Yuvanci er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, med eller uten cirrhose (Child-Pugh klasse C), eller klinisk signifikant forhøyede levertransaminaser over 3 ganger øvre normalgrense ($> 3 \times \text{ULN}$) (se pkt. 4.3). Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A eller B) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Yuvanci hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt undersøkt. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

De filmdrasjerte tablettene kan ikke deles og skal svelges hele med vann, med eller uten mat. Betydningen av å dele eller knuse tablettene er ikke undersøkt.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Akutt hjerteinfarkt i løpet av de siste 90 dagene.
- Graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Amming (se pkt. 4.6).
- Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, med eller uten cirrhose (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.2 og 4.4).
- *Baseline*-verdier for levertransaminaser (aspartataminotransferase (ASAT) og/eller alaninaminotransferase (ALAT) $> 3 \times \text{ULN}$) (se pkt. 4.2 og 4.4).
- Alvorlig hypotensjon ($< 90/50$ mm Hg).
- Samtidig bruk av nitrater eller guanylatsyklasestimulatorer (slik som riociguat, se pkt. 4.5).
- Pasienter med tidligere non-arteriell fremre iskemisk optikusnevropati (NAION).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Leverfunksjon

Økninger i levertransaminaser (ASAT og ALAT) har vært forbundet med PAH og med endotelinreseptorantagonister (ERAs) (se pkt. 4.8). Yuvanci er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, med eller uten cirrhose (Child-Pugh klasse C), eller forhøyede levertransaminaser over 3 ganger øvre normalgrense ($> 3 \times \text{ULN}$). Leverenzymprøver skal tas før oppstart av behandling med Yuvanci (se pkt. 4.2 og 4.3).

Pasienter skal overvåkes for tegn på leverskade, og månedlig overvåking av ALAT og ASAT er anbefalt. Dersom vedvarende, uforklarlige, klinisk relevante transaminaseøkninger oppstår, eller dersom økninger ledsages av en økning i bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ eller av kliniske symptomer på leverskade (f.eks. gulsott), skal Yuvanci-behandling seponeres.

Det kan vurderes å gjenoppta Yuvanci-behandling etter at leverenzymnivåene har returnert til normalområdet hos pasienter som ikke har hatt kliniske symptomer på leverskade. Det er anbefalt å innhente råd fra hepatolog.

Bruk hos fertile kvinner

Yuvanci-behandling skal ikke innledes hos fertile kvinner før fravær av graviditet har blitt verifisert, relevant prevensjonsveiledning har blitt gitt og sikker prevensjon praktiseres (se pkt. 4.3 og 4.6). Kvinner skal ikke bli gravide før 1 måned etter seponering av Yuvanci. Månedlige graviditetstester under behandling med Yuvanci er anbefalt for tidlig påvisning av graviditet.

Hemoglobinkonsentrasjon

Reduksjoner i hemoglobinkonsentrasjon har vært forbundet med endotelinreseptorantagonister (ERAs), inkludert macitentan (se pkt. 4.8). I placebokontrollerte studier var macitentanrelaterte reduksjoner i hemoglobinkonsentrasjon ikke progressive, stabiliserte seg etter 4-12 behandlingsuker og forble stabile ved kronisk behandling. Tilfeller av anemi som krevde blodcelletransfusjon har blitt rapportert med macitentan og andre ERAs. Oppstart av behandling med Yuvanci er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig anemi. Det er anbefalt at hemoglobinkonsentrasjonen måles før oppstart av behandling med Yuvanci, og at prøver gjentas under behandling som klinisk indisert.

Pulmonal venookklusiv sykdom

Tilfeller av lungeødem har blitt rapportert med vasodilatorer (hovedsakelig prostasyklinere) ved bruk hos pasienter med pulmonal venookklusiv sykdom. Dersom tegn på lungeødem oppstår når Yuvanci gis til pasienter med PAH, skal muligheten for pulmonal venookklusiv sykdom følgerig vurderes. Da det ikke foreligger kliniske data for administrering av Yuvanci til pasienter med venookklusiv sykdom, er administrering av Yuvanci til slike pasienter ikke anbefalt.

Syn

Synsdefekter, inkludert sentral serøs chorioretinopati (CSCR), og tilfeller av NAION har blitt rapportert i forbindelse med inntak av tadalafil og andre PDE5-hemmere. De fleste tilfeller av CSCR opphørte spontant etter seponering av tadalafil. Med hensyn til NAION indikerer analyser av observasjonsdata en økt risiko for akutt NAION hos menn med erektil dysfunksjon etter eksponering for tadalafil eller andre PDE5-hemmere. Alle pasienter som tar Yuvanci skal rådes til å slutte med Yuvanci og kontakte lege umiddelbart dersom synsdefekt, nedsatt synsskarphet og/eller synsforstyrrelse oppstår (se pkt. 4.3). Pasienter med kjent arvelig degenerativ retinasykdom, inkludert retinitis pigmentosa, ble ikke inkludert i de kliniske studiene, og bruk hos disse pasientene er ikke anbefalt.

Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap

Tilfeller av plutselig hørselstap har blitt rapportert etter bruk av tadalafil. Selv om andre risikofaktorer var foreslått i noen tilfeller (slik som alder, diabetes, hypertensjon, tidligere hørselstap og tilhørende bindevevssykdom), skal pasienter rådes til å søke legehjelp umiddelbart ved plutselig nedsatt eller tap av hørsel.

Priapisme og anatomisk deformert penis

Priapisme har blitt rapportert hos menn behandlet med PDE5-hemmere. Pasienter som får ereksjoner som varer i 4 timer eller mer skal instrueres om å søke legehjelp umiddelbart. Dersom priapisme ikke behandles umiddelbart, kan det oppstå vevsskade i penis og permanent tap av potens. Yuvanci skal brukes med forsiktighet hos pasienter med anatomisk deformert penis (slik som krumming, kavernøs fibrose eller Peyronies sykdom), eller hos pasienter som har tilstander som kan disponere for priapisme (slik som sigdcelleanemi, myelomatose eller leukemi).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ingen erfaring med bruk av Yuvanci hos pasienter som gjennomgår dialyse, og derfor er Yuvanci ikke anbefalt i denne populasjonen. Bruk av Yuvanci hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke anbefalt (se pkt. 4.2 og 5.2). Pasienter med nedsatt nyrefunksjon kan ha høyere risiko for hypotensjon og anemi under behandling med macitentan. Overvåking av blodtrykk og hemoglobin bør derfor overveies ved bruk av Yuvanci.

Interaksjoner

Bruk av Yuvanci skal unngås hos pasienter som kronisk bruker potente CYP3A4-*inducere* og er ikke anbefalt hos pasienter som samtidig bruker potente CYP3A4-hemmere. Forsiktighet skal utvises når Yuvanci administreres samtidig med en kombinert moderat CYP3A4- og CYP2C9-hemmer (se pkt. 4.5).

Kardiovaskulære tilstander

Bruk av Yuvanci er ikke anbefalt hos pasienter med noen av følgende kardiovaskulære tilstander, da det ikke foreligger kliniske data.

- klinisk signifikant aorta- og mitralklaffsykdom
- perikardkonstriksjon
- restriktiv eller kongestiv kardiomyopati
- signifikant venstre ventrikkeldysfunksjon
- livstruende arytmier
- symptomatisk koronarsykdom
- ukontrollert hypertensjon

Tadalafil har systemiske, vasodilatoriske egenskaper som kan medføre forbigående blodtrykksreduksjon. Leger skal vurdere grundig om slike vasodilatoriske effekter kan gi negative følger hos pasienter med visse underliggende tilstander, slik som alvorlig blokkering av venstre ventrikkelutløp, væskemangel, autonom hypotensjon eller hypotensjon i hvile.

Samtidig administrering av tadalafil kan medføre symptomatisk hypotensjon hos enkelte pasienter som bruker alfa₁-blokkere. Kombinasjon av Yuvanci og doksazosin er derfor ikke anbefalt.

I den dobbeltblindede delen av A DUE-studien ble hjertesvikthendelser (n = 4) rapportert innen én måned etter behandlingsstart med Yuvanci hos pasienter over 65 år, ikke tidligere behandlet med PAH-spesifikke legemidler. Dette opphørte under behandlingen i to av fire tilfeller, og i de to andre tilfellene ble behandlingen seponert på grunn av andre bivirkninger [den nyetablerte diagnosen pulmonal venookklusiv sykdom (eksklusjonskriterium i studieprotokollen) og anemi].

Hjelpestoffer med kjent effekt

Yuvanci inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekter av andre legemidler på Yuvanci

Sterke CYP3A4-inducere

Potente CYP3A4-inducere, inkludert rifampicin, johannesurt, karbamazepin og fenytoin, kan redusere effekten av Yuvanci. Samtidig bruk av Yuvanci bør unngås.

Rifampicin (600 mg daglig) reduserte *steady-state* eksponering av macitentan med 79 %, men påvirket ikke eksponeringen av den aktive metabolitten apocitentan.

Rifampicin (600 mg daglig) reduserte tadalafils AUC med 88 % og $C_{\max}$ med 46 %, i forhold til AUC- og $C_{\max}$ -verdier for tadalafil alene (10 mg).

Sterke CYP3A4-hemmere

Kombinasjon av Yuvanci og sterke CYP3A4-hemmere, slik som itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon, ritonavir og sakonavir, er ikke anbefalt.

Ketokonazol (400 mg én gang daglig) økte eksponeringen av macitentan ca. 2 ganger. Eksponering av den aktive metabolitten til macitentan ble redusert med 26 %.

Ketokonazol (200 mg daglig) økte tadalafils (10 mg) enkeltdoseeksponering (AUC) 2 ganger og $C_{\max}$ med 15 %, i forhold til AUC- og $C_{\max}$ -verdier for tadalafil alene.

Ketokonazol (400 mg daglig) økte tadalafils (20 mg) enkeltdoseeksponering (AUC) 4 ganger og $C_{\max}$ med 22 %.

Ritonavir (200 mg to ganger daglig), som er en hemmer av CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, økte tadalafils (20 mg) enkeltdoseeksponering (AUC) 2 ganger uten endring i $C_{\max}$.

Ritonavir (500 mg eller 600 mg to ganger daglig) økte tadalafils (20 mg) enkeltdoseeksponering (AUC) med 32 % og reduserte $C_{\max}$ med 30 %.

Kombinerte moderate CYP3A4- og CYP2C9-hemmere

Forsiktighet skal utvises når Yuvanci administreres samtidig med moderate doble hemmere av CYP3A4 og CYP2C9 (f.eks. flukonazol og amiodaron).

Flukonazol 400 mg daglig, en moderat dobbel hemmer av CYP3A4 og CYP2C9, kan øke eksponeringen av macitentan ca. 3,8 ganger, basert på fysiologibaserte farmakokinetiske (PBPK)-modeller. Det var imidlertid ingen klinisk relevant endring i eksponering av den aktive metabolitten til macitentan. Usikkerheten ved slike modeller skal vurderes.

Samtidig administrering av moderate CYP3A4-hemmere og moderate CYP2C9-hemmere

Moderate CYP3A4-hemmer (f.eks. ciprofloksacin, ciklosporin, diltiazem, erytromycin, verapamil) og moderate CYP2C9-hemmer (f.eks. mikonazol og piperin) skal administreres med forsiktighet samtidig med Yuvanci.

Samtidig administrering av moderate CYP3A-hemmere

Ciklosporin A (100 mg to ganger daglig), en kombinert CYP3A4- og OATP-hemmer, påvirket ikke *steady-state* eksponering av macitentan og den aktive metabolitten i klinisk relevant grad i *in vivo*-studier.

Effekter av Yuvanci på andre legemidler

P-piller

I *in vivo*-studier påvirket ikke macitentan 10 mg én gang daglig farmakokinetikken til et oralt antikonseptivum (noretisteron 1 mg og etinyløstradiol 35 mikrog). Ved *steady-state* økte tadalafil (40 mg én gang daglig) etinyløstradiols eksponering (AUC) med 26 % og C_{max} med 70 % i forhold til oralt antikonseptivum administrert sammen med placebo. Det var ingen statistisk signifikant effekt av tadalafil på levonorgestrel, noe som indikerer at effekten på etinyløstradiol skyldes tadalafils hemming av sulfatering i tarm. Den kliniske relevansen av dette funnet er usikker, men sikker prevensjon er obligatorisk for brukere av Yuvanci (se pkt. 4.6).

Terbutalin

En tilsvarende økning i AUC og C_{max} som sett med etinyløstradiol, kan forventes ved oral administrering av terbutalin, sannsynligvis på grunn av tadalafils hemming av sulfatering i tarm. Den kliniske relevansen av dette funnet er usikker.

CYP1A2-substrater (f.eks. teofyllin)

Når tadalafil 10 mg ble administrert sammen med teofyllin (en ikke-selektiv fosfodiesterasehemmer), var det ingen farmakokinetisk interaksjon. Den eneste farmakodynamiske effekten var en liten (3,5 slag i minuttet) økning i hjerterefrekuensi.

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

Macitentan gitt som gjentatte doser på 10 mg én gang daglig hadde ingen effekt på eksponering av S-warfarin (CYP2C9-substrat) eller R-warfarin (CYP3A4-substrat) etter en enkeltdose på 25 mg warfarin. Warfarins farmakodynamiske effekt på INR (International Normalised Ratio) ble ikke påvirket av macitentan. Farmakokinetikken til macitentan og den aktive metabolitten ble ikke påvirket av warfarin. Tadalafil (10 og 20 mg) hadde ingen klinisk signifikant effekt på eksponering (AUC) av S-warfarin eller R-warfarin, og tadalafil påvirket ikke endringer i protrombintid forårsaket av warfarin og forsterket ikke økningen i blødningstid forårsaket av acetylsalisylsyre.

P-glykoproteinsubstrater (f.eks. digoksin)

Tadalafil (40 mg én gang daglig) hadde ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til digoksin (P-gp-substrat).

Brystkreftresistensprotein (BCRP)-substrater:

I *in vivo*-studier påvirket ikke macitentan 10 mg én gang daglig farmakokinetikken til et BCRP-substrat (riociguat 1 mg; rosuvastatin 10 mg).

Farmakodynamiske interaksjoner

Nitrater

I kliniske studier ble tadalafil (5, 10 og 20 mg) vist å forsterke de hypotensive effektene av nitrater. Denne interaksjonen varte i mer enn 24 timer, og kunne ikke lenger påvises 48 timer etter siste tadalafildose. Administrering av Yuvanci til pasienter som bruker en form for organisk nitrat, slik som nitroglyserin, isosorbid og amylnitrat, er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Riociguat

I kliniske studier er riociguat vist å forsterke de hypotensive effektene av PDE5-hemmere. Det var ingen holdepunkter for en gunstig klinisk effekt av kombinasjonen i den undersøkte populasjonen. Samtidig bruk av riociguat og PDE5-hemmere, inkludert tadalafil, er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Antihypertensiva (inkludert kalsiumantagonister)

Samtidig administrering av doksazosin (4 og 8 mg daglig) og tadalafil (5 mg daglig dose og 20 mg som en enkeltdose) øker den blodtrykkssenkende effekten av denne alfablokkeren i signifikant grad. Denne effekten varer i minst tolv timer og kan være symptomatisk, inkludert synkope. Derfor er denne kombinasjonen ikke anbefalt.

I interaksjonsstudier utført hos et begrenset antall friske forsøkspersoner, ble disse effektene ikke rapportert med alfuzosin eller tamsulosin.

Hos pasienter som får samtidige antihypertensive legemidler, kan tadalafil 20 mg indusere en blodtrykksreduksjon som (med unntak av doksazosin - se ovenfor) vanligvis er liten og sannsynligvis ikke klinisk relevant.

Alkohol

Alkohol konsentrasjoner ble ikke påvirket ved samtidig administrering av tadalafil (10 mg eller 20 mg). Det ble heller ikke sett endringer i tadalafil konsentrasjonen etter samtidig administrering av alkohol.

Tadalafil (20 mg) forsterket ikke gjennomsnittlig blodtrykksreduksjon forårsaket av alkohol (0,7 g/kg eller ca. 180 ml 40 % alkohol [vodka] hos en mann på 80 kg), men hos enkelte forsøkspersoner ble postural svimmelhet og ortostatisk hypotensjon observert. Pasienter skal informeres om disse mulige bivirkningene. Effekten av alkohol på kognitiv funksjon ble ikke forsterket av tadalafil (10 mg).

Prostasyklin og dets analoger, slik som epoprostenol og iloprost

Effekt og sikkerhet av Yuvanci administrert samtidig med prostasyklin eller dets analoger har ikke blitt undersøkt i kontrollerte kliniske studier. Forsiktighet er derfor anbefalt ved samtidig administrering.

Behandlinger mot erektil dysfunksjon

Sikkerhet og effekt av kombinasjoner av tadalafil og andre PDE5-hemmere eller andre behandlinger mot erektil dysfunksjon har ikke blitt undersøkt. Pasienter skal informeres om å ikke bruke Yuvanci sammen med disse legemidlene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Yuvanci-behandling skal ikke innledes hos fertile kvinner før fravær av graviditet har blitt verifisert, relevant prevensjonsveiledning har blitt gitt og sikker prevensjon praktiseres (se pkt. 4.3 og 4.4). Kvinner skal ikke bli gravide før 1 måned etter seponering av Yuvanci. Månedlige graviditetstester under behandling med Yuvanci er anbefalt for tidlig påvisning av graviditet.

Yuvanci er kontraindisert hos fertile kvinner som ikke bruker sikker prevensjon (se pkt. 4.3).

Graviditet

Det er ingen data på bruk av Yuvanci hos gravide kvinner.

Det finnes ingen data på bruk av macitentan hos gravide kvinner. Studier med macitentan hos dyr har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er fortsatt ikke kjent.

Det er begrensede data på bruk av tadalafil hos gravide kvinner.

Yuvanci er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Amming

Det er ukjent om virkestoffene i Yuvanci blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av macitentan i morsmelk. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Yuvanci er kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3).

Fertilitet hos menn

Utvikling av tubuliatrofi i testikler hos hanndyr ble observert etter behandling med macitentan (se pkt. 5.3). Redusert spermtall har blitt observert hos pasienter som bruker ERAs. Macitentan kan, som andre ERAs, ha en negativ effekt på spermatogenese hos menn.

To kliniske studier med tadalafil indikerte ingen nedsatt fertilitet hos mennesker, selv om redusert spermkonsentrasjon er sett hos enkelte menn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Yuvanci har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det kan imidlertid oppstå bivirkninger (f.eks. hodepine, hypotensjon) som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8). Pasienter skal være oppmerksomme på hvordan de reagerer på Yuvanci før de kjører eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene (som forekom hos pasienter behandlet med Yuvanci) fra data fra den kombinerte dobbeltblindede/åpne A DUE-studien var anemi/hemoglobinreduksjon (24,9 %), ødem/væskeretensjon (18,4 %) og hodepine (15,1 %). Basert på de identifiserte bivirkningstermene for Yuvanci, macitentan og tadalafil var de vanligste alvorlige uønskede hendelsene som oppsto under behandlingen i den kombinerte dobbeltblindede og åpne perioden, bronkitt, som ble rapportert hos 3 (1,6 %) pasienter, anemi og palpitasjoner, hver rapportert hos 2 pasienter (1,1 %), migrene, hypotensjon, blødning mellom menstruasjoner, ødem/væskeretensjon og influensa, hver rapportert hos 1 pasient (0,5 %).

Bivirkningstabell

Sikkerhetsprofilen presentert nedenfor er basert på data for Yuvanci og den kjente sikkerhetsprofilen til enkeltkomponentene macitentan og tadalafil.

Sikkerhetsdata for Yuvanci er hentet fra en dobbeltblindet, klinisk fase 3-studie med aktiv kontroll (A DUE) og en åpen forlengelse hos pasienter med PAH. Totalt antall pasienter som fikk Yuvanci var 185 pasienter med en median eksponering av Yuvanci på 105,1 uker.

Kjente bivirkninger av macitentan og tadalafil som ikke har blitt observert i A DUE-studien, er inkludert i tabell 1 basert på preparatomtaler for enkeltkomponentene macitentan og tadalafil.

Bivirkninger er listet opp etter MedDRA organklasser og frekvens. Frekvenskategorier er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (frekvens kan

ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger hos pasienter med PAH behandlet med Yuvanci, macitentan og/eller tadalafil

Organklassesystem	Bivirkning(er)	Frekvens ^a
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Bronkitt ^b	Svært vanlige
	Influenza	Vanlige
	Urinveisinfeksjon	Vanlige
	Øvre luftveisinfeksjon	Vanlige
	Faryngitt ^b	Vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi/hemoglobinreduksjon ^c	Svært vanlige
	Leukopeni	Vanlige
	Trombocytopeni ^a	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet ^a (inkludert pruritus ^d)	Vanlige
	Angioødem ^a	Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige
	Synkope	Vanlige
	Migrene ^a	Vanlige
	Krampeanfall ^c	Mindre vanlige
	Forbigående amnesi ^c	Mindre vanlige
	Slag ^c (inkludert blødningshendelser)	Ikke kjent ^f
Øyesykdommer	Tåkesyn	Vanlige
	Non-arteriell fremre iskemisk optikusnevropati (NAION) ^e	Ikke kjent ^f
	Retinal vaskulær okklusjon ^e	Ikke kjent ^f
	Synsfeltdefekt ^e	Ikke kjent ^f
	Sentral serøs chorioretinopati ^e	Ikke kjent ^f
Sykdommer i øre og labyrint	Tinnitus ^e	Mindre vanlige
	Plutselig hørselstap ^e	Ikke kjent ^f
Hjertesykdommer	Palpitasjoner	Vanlige
	Takykardi ^a	Vanlige
	Plutselig hjertedød ^e	Mindre vanlige
	Myokardinfarkt ^c	Ikke kjent ^f
	Ustabil angina pectoris ^e	Ikke kjent ^f
	Ventrikelarytmi ^c	Ikke kjent ^f
Karsykdommer	Rødming ^{a,g}	Svært vanlige
	Hypotensjon	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Nasofaryngitt ^a (inkludert tett nese, tette bihuler og rhinitt)	Svært vanlige
	Epistakse	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme ^a	Svært vanlige
	Dyspepsi ^a	Svært vanlige
	Abdominalt ubehag ^a	Svært vanlige
	Abdominalsmerter ^a	Svært vanlige
	Oppkast	Vanlige
	Gastroøsofageal reflukssykdom	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Økte transaminaser	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Vanlige
	Urticaria ^c	Mindre vanlige
	Hyperhidrose ^c	Mindre vanlige

	Stevens-Johnsons syndrom ^c	Ikke kjent ^f
	Eksfoliativ dermatitt ^c	Ikke kjent ^f
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Myalgi ^a	Svært vanlige
	Ryggsmerte ^a	Svært vanlige
	Smerter i ekstremiteter ^a	Svært vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Hematuri ^c	Mindre vanlige
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Økt uterusblødning ^h	Vanlige
	Priapisme ^c	Mindre vanlige
	Penisblødning ^c	Mindre vanlige
	Hemospermi ^c	Mindre vanlige
	Langvarige ereksjoner ^c	Ikke kjent ^f
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ødem ⁱ	Svært vanlige
	Væskeretensjon ⁱ	Svært vanlige
	Hevelse i ansiktet	Vanlige
	Brystmerter	Vanlige

^a Når samme bivirkning har blitt observert med mer enn ett legemiddel (dvs. macitentan, tadalafil og Yuvanci), er kategorien som representerer den høyeste frekvensen presentert.

^b Ikke observert med Yuvanci i data fra dobbeltblindet studie, men rapportert med macitentan monoterapi.

^c Inkluderer anemi, jernmangelanemi, anemi grunnet kronisk sykdom, redusert hemoglobin, normokrom anemi, pancytopeni, anemi grunnet blodtap og myelofibrose.

^d Pruritus ble observert med macitentan med frekvensen mindre vanlig.

^e Ikke observert med Yuvanci i data fra dobbeltblindet studie, men rapportert med tadalafil monoterapi.

^f Hendelser ikke rapportert i registreringsstudier, og kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data. Bivirkningene har blitt inkludert i tabellen basert på data innhentet etter markedsføring eller i kliniske studier ved bruk av tadalafil i behandling av erektil dysfunksjon.

^g Inkluderer rødming og hetetokter.

^h Inkluderer kraftig menstruasjonsblødning, blødning mellom menstruasjoner, polymenoragi og vaginalblødning. Frekvens basert på eksponering hos kvinner.

ⁱ Inkluderer perifert ødem, perifer hevelse, generalisert ødem, hevelse, benmargsødem, væskeretensjon, hevelse i ledd, ødem, hypervolemi og perikardeffusjon.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hypotensjon

Hypotensjon har vært forbundet med bruk av ERAs, inkludert macitentan. I den dobbeltblindede perioden i A DUE-studien av Yuvanci hos pasienter med PAH, var insidensen av hypotensjon 7,5 % i Yuvanci-armen, og ingen hypotensjonshendelser ble rapportert i monoterapiarmene med macitentan og tadalafil. Insidensen av hypotensjon for Yuvanci i den kombinerte dobbeltblindede/åpne studien var 6,5 %.

I SERAPHIN, en dobbeltblindet langtidsstudie av macitentan hos pasienter med PAH, ble hypotensjon rapportert hos 7,0 % og 4,4 % av pasientene i armene med henholdsvis macitentan 10 mg monoterapi og placebo.

Ødem/væskeretensjon

Ødem/væskeretensjon har vært forbundet med bruk av ERAs, inkludert macitentan. I den dobbeltblindede perioden i A DUE-studien av Yuvanci hos pasienter med PAH, var insidensen av ødem/væskeretensjon 20,6 %, 14,3 % og 15,9 % i henholdsvis Yuvanci-, macitentan- og tadalafilarmen. Insidensen av ødem/væskeretensjon for Yuvanci i den kombinerte dobbeltblindede/åpne studien var 18,4 %.

I SERAPHIN var insidensen av ødembivirkninger i behandlingsarmene med macitentan 10 mg monoterapi og placebo henholdsvis 21,9 % og 20,5 %.

Laboratorie anomalier

Levertransaminaser

I den dobbeltblindede perioden i A DUE-studien av Yuvanci hos pasienter med PAH, var insidensen av forhøyede transaminaser $\geq 3 \times \text{ULN}$ 1,0 % og 4,5 % i henholdsvis Yuvanci- og tadalafilarmen. Ingen økning i transaminaser $\geq 3 \times \text{ULN}$ ble rapportert i macitentanarmen. Insidensen av forhøyede transaminaser $\geq 3 \times \text{ULN}$ var 3,4 %, og insidensen av forhøyede transaminaser $\geq 8 \times \text{ULN}$ var 1,1 % for Yuvanci i den kombinerte dobbeltblindede / åpne fasen.

I SERAPHIN var insidensen av transaminaseøkninger (ALAT/ASAT) $> 3 \times \text{ULN}$ 3,4 % for macitentan 10 mg monoterapi og 4,5 % for placebo. Økninger $> 5 \times \text{ULN}$ oppsto hos 2,5 % av pasientene på macitentan 10 mg monoterapi og 2 % av pasienter på placebo.

Hemoglobinreduksjoner og anemi

I den dobbeltblindede perioden i A DUE-studien av Yuvanci hos pasienter med PAH, var insidensen av anemi 18,7 %, 2,9 % og 2,3 % i henholdsvis Yuvanci-, macitentan- og tadalafilarmen. Gjennomsnittlig reduksjon i hemoglobinkonsentrasjon fra baseline til uke 16 var større for Yuvanci sammenlignet med macitentan og tadalafil, henholdsvis 0,87 mmol/l (1,39 g/dl), 0,42 mmol/l (0,68 g/dl) og 0,05 mmol/l (0,08 g/dl) i Yuvanci-, macitentan- og tadalafilarmen. I den kombinerte dobbeltblindede/åpne fasen i studien, var behandling med Yuvanci forbundet med en reduksjon i gjennomsnittlig hemoglobinkonsentrasjon på 0,49 mmol/l (0,79 g/dl) fra baseline til uke 120 (80 pasienter).

I SERAPHIN var macitentan 10 mg monoterapi forbundet med en gjennomsnittlig reduksjon i hemoglobin på 0,69 mmol/l (1 g/dl) i forhold til placebo.

Hvite blodceller

I den dobbeltblindede perioden i A DUE-studien av Yuvanci hos pasienter med PAH, var gjennomsnittlig reduksjon i leukocytter fra baseline til uke 16 større for Yuvanci sammenlignet med macitentan og tadalafil, henholdsvis $1,4 \times 10^9/\text{l}$ i Yuvanci-armen og $0,5 \times 10^9/\text{l}$ i macitentan- og tadalafilarmen. I den kombinerte dobbeltblindede/åpne fasen i studien var behandling med Yuvanci forbundet med en reduksjon i gjennomsnittlig leukocytall på $1,7 \times 10^9/\text{l}$ fra baseline til uke 120 (80 pasienter).

I SERAPHIN var macitentan 10 mg monoterapi forbundet med en reduksjon i gjennomsnittlig leukocytall fra baseline på $0,7 \times 10^9/\text{l}$ i forhold til ingen endring hos pasientene som fikk placebo.

Trombocytter

I den dobbeltblindede perioden i A DUE-studien av Yuvanci hos pasienter med PAH, var gjennomsnittlig reduksjon i trombocytter fra baseline til uke 16 i Yuvanci-armen $16,2 \times 10^9/\text{l}$, sammenlignet med $19,3 \times 10^9/\text{l}$ og $5,6 \times 10^9/\text{l}$ i henholdsvis macitentan- og tadalafilarmen. I den kombinerte dobbeltblindede / åpne fasen i studien, var behandling med Yuvanci forbundet med en reduksjon i gjennomsnittlig trombocytall på $23,3 \times 10^9/\text{l}$ fra baseline til uke 120 (78 pasienter).

I SERAPHIN var macitentan 10 mg monoterapi forbundet med en reduksjon i gjennomsnittlig trombocytall fra baseline på $17 \times 10^9/\text{l}$ i forhold til en gjennomsnittlig reduksjon på $11 \times 10^9/\text{l}$ hos pasientene som fikk placebo.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Macitentan har blitt administrert som en enkeltdose på opptil 600 mg hos friske forsøkspersoner. Bivirkningene hodepine, kvalme og oppkast ble observert. Tadalafil har blitt administrert som en enkeltdose på opptil 500 mg hos friske forsøkspersoner. Bivirkningene var tilsvarende de sett ved lavere doser. Basert på enkeltkomponentdata er det lite sannsynlig at dialyse vil ha effekt. Ved en overdosering skal standard støttetiltak iverksettes etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihypertensiver, antihypertensiver mot pulmonal arteriell hypertensjon, ATC-kode: C02KX54.

Virkningsmekanisme

Yuvanci er kombinasjonsbehandling med én enkelt tablett som inneholder to orale komponenter med ulike virkningsmekanismer for bedring av pulmonal arteriell hypertensjon: macitentan, en endotelinreseptorantagonist (ERA), og tadalafil, en fosfodiesterase 5-hemmer (PDE5i).

Macitentan er en oralt aktiv, potent endotelin (ET)-reseptorantagonist, aktiv for både ET_A- og ET_B-reseptorer og ca. 100 ganger mer selektiv for ET_A sammenlignet med ET_B *in vitro*. Macitentan viser høy affinitet og vedvarende binding til ET-reseptorene i pulmonal arteriell glatt muskulatur hos mennesker. ET-1 og dets reseptorer (ET_A og ET_B) medierer en rekke effekter, slik som vasokonstriksjon, fibrose, proliferasjon, hypertrofi og inflammasjon. Ved sykdomstilstander, slik som PAH, blir det lokale ET-systemet oppregulert og involvert ved vaskulær hypertrofi og organskade.

Tadalafil er en potent og selektiv hemmer av PDE5, enzymet som er ansvarlig for nedbrytning av sykklisk guanosinmonofosfat (cGMP). Pulmonal arteriell hypertensjon er forbundet med nedsatt frisetting av nitrogenoksid fra vaskulært endotel og påfølgende reduksjon i cGMP-konsentrasjon i pulmonal vaskulær glatt muskulatur. PDE5 er den dominerende fosfodiesterasen i pulmonal vaskulatur. Tadalafils hemming av PDE5 øker konsentrasjonen av cGMP, noe som resulterer i avslapning av pulmonal vaskulær glatt muskulatur og vasodilatasjon i den pulmonale karsengen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Yuvanci ble vist i en multinasjonal, multisenter, dobbeltblindet, adaptiv, randomisert, parallellgruppestudie med aktiv kontroll (A DUE) hos 187 pasienter med PAH (WHO FC II–III). Studien var designet for å sammenligne effekten og sikkerheten av Yuvanci med hver monoterapi, macitentan eller tadalafil. Pasienter med pulmonal karmotstand (PVR) på minst 240 dyn×s/cm⁵ ble randomisert til å få Yuvanci (macitentan 10 mg og tadalafil 40 mg) (n = 108), 10 mg macitentan monoterapi (n = 35) eller 40 mg tadalafil monoterapi (n = 44) én gang daglig.

Pasienter som ikke sto på en terapeutisk PDE-5i-dose ved baseline, fikk en 1 ukes titreringsperiode med macitentan 10 mg og tadalafil 20 mg.

Pasienter som fikk behandling i den dobbeltblindede behandlingsperioden (n = 186) var enten behandlingsnaive (52,7 %) overfor PAH-spesifikk monoterapi, eller sto på en ERA (17,2 %) eller en PDE5i (30,1 %). Pasienter som ble inkludert hadde idiopatisk PAH (50,5 %), arvelig PAH (4,8 %), PAH forbundet med bindevevssykdom (34,9 %) eller PAH forbundet med medfødt hjertesykdom (3,2 %). Gjennomsnittlig alder var 50,2 år (variasjonsbredde 18–80 år), 20,4 % av pasientene var ≥ 65 år, 22 % var menn og 61,8 % var hvite. Ved tidspunktet for inklusjon hadde 51,1 % av pasientene WHO FC II og 48,9 % hadde WHO FC III.

Det primære endepunktet i studien var endring i PVR uttrykt som forholdet mellom uke 16 og baseline hos pasienter med PAH, for sammenligning av Yuvanci med de separate monoterapiene.

Det viktigste sekundære endepunktet var endring i gjennomsnittlig 6 minutters gådistanse (6MWD) fra baseline til behandlingsuke 16 hos pasienter med PAH, for sammenligning av Yuvanci med de separate monoterapiene.

Hemodynamikk

Behandling med Yuvanci resulterte i en statistisk signifikant effekt på 0,71 (95 % KI 0,61, 0,82, $p < 0,0001$), som representerer 29 % reduksjon i PVR sammenlignet med macitentan, og på 0,72 (95 % KI 0,64, 0,80, $p < 0,0001$), som representerer 28 % reduksjon i PVR sammenlignet med tadalafil (tabell 2). Konsistent effekt av Yuvanci på det primære endepunktet ble sett på tvers av undergrupper av alder, kjønn, etnisitet og baseline WHO FC. I tillegg ble konsistent effekt observert hos pasienter som enten var behandlingsnaive eller tidligere eksponert for en ERA eller PDE5i.

Tabell 2: Endring i PVR fra baseline til behandlingsuke 16

	Behandlingsnaive og tidligere ERA-behandling		Behandlingsnaive og tidligere PDE-5i-behandling	
	Macitentan (n = 35)	Yuvanci (n = 70)	Tadalafil (n = 44)	Yuvanci (n = 86)
Baseline gjennomsnittlig PVR (95 % KI)	816 (683, 949)	834 (687, 982)	802 (639, 965)	885 (749, 1020)
Reduksjon i gjennomsnittlig PVR i uke 16 (dyn×s/cm ⁵) (95 % KI)	-162 (-242, -82)	-371 (-471, -270)	-181 (-251, -111)	-385 (-468, -301)
Geometrisk gjennomsnittlig PVR (uke 16/baseline) (95 % KI)	0,77 (0,69, 0,87)	0,55 (0,50, 0,60)	0,78 (0,72, 0,84)	0,56 (0,52, 0,60)
Geometrisk gjennomsnittsforskjell (95 % KI)		0,71 (0,61, 0,82)		0,72 (0,64, 0,80)
2-sidig p-verdi		<,0001		<,0001

PVR = pulmonal karmotstand; KI = konfidensintervall; n = antall pasienter.

Treningskapasitet

En numerisk økning i 6MWD for Yuvanci sammenlignet med macitentan eller tadalafil ble observert (tabell 3).

Tabell 3: Endring i gjennomsnittlig 6MWD fra baseline til behandlingsuke 16

	Behandlingsnaive og tidligere ERA-behandling		Behandlingsnaive og tidligere PDE-5i-behandling	
	Macitentan (n = 35)	Yuvanci (n = 70)	Tadalafil (n = 44)	Yuvanci (n = 86)
Baseline gjennomsnitt (95 % KI)	347 (318, 377)	354 (330, 379)	362 (341, 383)	351 (330, 372)
Endring fra baseline til uke 16 (m) gjennomsnitt (95 % KI)	39 (15, 62)	53 (32, 74)	16 (3, 29)	43 (27, 60)
Gjennomsnittsforskjeller (95 % KI)		16 (-17, 49)		25 (-0,9, 52)
2-sidig p-verdi		0,38		0,06

KI = konfidensintervall; 6MWD = 6 minutters gådistanse; n = antall pasienter.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Yuvanci i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved PAH (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Biotilgjengeligheten til macitentan og tadalafil administrert som Yuvanci var sammenlignbar med macitentan 10 mg og tadalafil 40 mg administrert hver for seg samtidig. Bioekvivalens ble fastslått etter enkeltdoseadministrering til friske forsøkspersoner. Bioekvivalens av Yuvanci (10 mg macitentan/20 mg tadalafil) ble også fastslått for enkeltkomponentene 10 mg macitentan og 20 mg tadalafil.

Absorpsjon

Når Yuvanci (10 mg macitentan/40 mg tadalafil) tablett ble administrert til friske forsøkspersoner sammen med et fettriikt måltid, ble ingen effekt av mat på farmakokinetikken til macitentan observert, og AUC for tadalafil forble uendret, mens C_{max} økte 45 %. Denne økningen i C_{max} for tadalafil anses ikke som klinisk signifikant.

Ingen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til macitentan 10 mg og tadalafil 20 mg ble observert etter administrering av Yuvanci (macitentan 10 mg og tadalafil 20 mg) tablett til friske forsøkspersoner etter et fettriikt, kaloririikt måltid.

Macitentan

Maksimal plasmakonsentrasjon av macitentan oppnås ca. 9 timer etter administrering.

Tadalafil

Tadalafil absorberes lett etter oral administrering, og gjennomsnittlig maksimal observert plasmakonsentrasjon (C_{max}) oppnås i median ca. 2 timer etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet av tadalafil etter oral dosering har ikke blitt fastslått.

Distribusjon

Macitentan

Macitentan og dets aktive metabolitt aprocitentan har høy bindingsgrad til plasmaproteiner (> 99 %), primært til albumin og i mindre grad til surt alfa1-glykoprotein. Macitentan og dets aktive metabolitt aprocitentan distribueres i stor grad til vev, indikert ved et tilsynelatende distribusjonsvolum (V_{ss}/F) på ca. 50 l og 40 l for henholdsvis macitentan og aprocitentan.

Tadalafil

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum er ca. 77 l, noe som indikerer at tadalafil distribueres til vev. Ved terapeutiske konsentrasjoner er 94 % av tadalafil i plasma bundet til proteiner. Proteinbindingen påvirkes ikke av nedsatt nyrefunksjon.

Mindre enn 0,0005 % av administrert dose forekom i sæd hos friske forsøkspersoner.

Biotransformasjon

Macitentan

Macitentan har fire primære metabolismeveier. Oksidativ depropylering av sulfamidet gir en farmakologisk aktiv metabolitt aprocitentan. Denne reaksjonen er avhengig av cytokrom P450-

systemet (CYP), hovedsakelig CYP3A4 (ca. 99 %) med små bidrag fra CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19. Den aktive metabolitten sirkulerer i humant plasma og kan bidra til den farmakologiske effekten. Andre metabolismeveier gir produkter uten farmakologisk aktivitet. Ved disse metabolismeveiene spiller CYP2C9 en dominerende rolle med små bidrag fra CYP2C8, CYP2C19 og CYP3A4.

Tadalafil

Tadalafil metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4-isoformen. Den sirkulerende hovedmetabolitten er metylkatekolglukuronid. Denne metabolitten er minst 13 000 ganger mindre potent enn tadalafil for PDE5. Følgelig forventes den ikke å være klinisk aktiv ved observerte metabolittkonsentrasjoner.

Eliminasjon

Macitentan

Plasmakonsentrasjonen av macitentan og dets aktive metabolitt reduseres langsomt, med en tilsynelatende eliminasjonshalveringstid på henholdsvis ca. 16 timer og 48 timer. Macitentan utskilles først etter omfattende metabolisme. Den viktigste eliminasjonsveien er via urin, som tilsvarer ca. 50 % av dosen.

Tadalafil

Gjennomsnittlig oral clearance av tadalafil er 3,4 l/time og gjennomsnittlig halveringstid er 24 timer hos friske forsøkspersoner.

Tadalafil utskilles primært som inaktive metabolitter, hovedsakelig i feces (ca. 61 % av dosen) og i mindre grad i urin (ca. 36 % av dosen).

Linearitet/ikke-linearitet

Macitentan

Etter gjentatt administrering er farmakokinetikken til macitentan doseproporsjonal opp til og med 30 mg.

Tadalafil

I doseområdet 2,5 til 20 mg øker tadalafils eksponering (AUC) proporsjonalt med dosen hos friske forsøkspersoner. Fra 20 mg til 40 mg observeres en mindre enn proporsjonal økning i eksponeringen. Ved dosering med tadalafil 20 mg og 40 mg én gang daglig oppnås *steady-state* plasmakonsentrasjon innen 5 dager, og eksponeringen er ca. 1,5 ganger den etter en enkeltdose.

Farmakokinetiske interaksjonsstudier

I kliniske doser har macitentan og tadalafil ingen kjent effekt på CYP450-isoformer eller transportører.

Macitentan eller tadalafil som substrat for legemiddeltransportører

Macitentan er ikke et substrat for P-gp/MDR-1. Macitentan og dets aktive metabolitt er ikke relevante substrater for OATP1B1 og OATP1B3, men kommer inn i leveren ved passiv diffusjon. Tadalafil er et substrat for P-gp.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til Yuvanci har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Eksposering av macitentan og dets aktive metabolitt var økt henholdsvis 1,3 og 1,6 ganger hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Denne økningen anses ikke som klinisk relevant for macitentan monoterapi.

I kliniske farmakologistudier med enkeltdose tadalafil (5 til 20 mg) var tadalafils eksponering (AUC) omtrent doblet hos forsøkspersoner med mild (kreatininclearance 51 til 80 ml/minutt) eller moderat (kreatininclearance 31 til 50 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon og hos forsøkspersoner med terminal nyresvikt i dialyse. Hos hemodialysepasienter var $C_{\max}$ 41 % høyere enn observert hos friske forsøkspersoner. Hemodialyse bidrar ubetydelig til tadalafils eliminering.

Yuvanci er ikke anbefalt hos pasienter som gjennomgår dialyse eller hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt), grunnet økt tadalafileksponering (AUC), manglende klinisk erfaring og manglende mulighet til å påvirke clearance ved dialyse (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til Yuvanci har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Eksposering av macitentan var redusert 21 %, 34 % og 6 %, og 20 %, 25 % og 25 % for den aktive metabolitten, hos forsøkspersoner med henholdsvis mild, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Denne reduksjonen anses ikke som klinisk relevant for macitentan monoterapi.

Tadalafils eksponering (AUC) hos forsøkspersoner med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B) er sammenlignbar med eksponeringen hos friske forsøkspersoner når en dose på 10 mg administreres. Det er begrensede kliniske data på sikkerheten av tadalafil hos pasienter med alvorlig leverinsuffisiens (Child-Pugh klasse C). Det er ingen tilgjengelige data om administrering av tadalafil én gang daglig til pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med PAH

Eksposering av macitentan og dets aktive metabolitt hos pasienter med PAH var henholdsvis ca. 1,2 ganger og 1,3 ganger høyere enn hos friske forsøkspersoner.

Eksposering av tadalafil hos pasienter med PAH var 1,3 ganger høyere enn hos friske forsøkspersoner.

Disse forskjellene anses ikke som klinisk relevante.

Ingen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken til macitentan og tadalafil har blitt observert hos eldre eller grunnet etnisitet eller kjønn.

Ingen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken til tadalafil har blitt observert hos pasienter med diabetes.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen prekliniske studier med Yuvanci har blitt utført. Prekliniske toksikologidata er basert på funn i studier med macitentan og tadalafil hver for seg.

Macitentan

Intimafortykkelse i koronararterier ble observert hos hunder ved 17 ganger human eksponering etter 4 til 39 ukers behandling. På grunn av den artsspesifikke sensitiviteten og sikkerhetsmarginen anses ikke dette funnet som relevant for mennesker.

Macitentan var ikke gentoksisk i et standard oppsett av *in vitro*- og *in vivo*-tester. Macitentan var ikke fototoksisk *in vivo* etter enkeltdoser ved eksponeringer opptil 24 ganger human eksponering.

Karsinogenitetsstudier av 2 års varighet indikerte ikke karsinogenitet ved eksponeringer på 18 ganger og 116 ganger human eksponering hos henholdsvis rotter og mus.

Tubulidilatasjon i testikler ble observert i studier av kronisk toksisitet hos hannrotter og hunder med sikkerhetsmarginer på henholdsvis 11,6 og 5,8. Tubulidilatasjon var helt reversibel. Etter 2 års behandling ble tubuliatrofi i testikler sett hos rotter ved 4 ganger human eksponering.

Hypospermatogenese ble observert i en livslang karsinogenitetsstudie hos rotter og i toksisitetstester ved gjentatt dosering hos hunder ved eksponeringer som gir sikkerhetsmarginer på 9,7 hos rotter og 23 hos hunder. Sikkerhetsmarginene for fertilitet var 18 for hannrotter og 44 for hunnrotter.

Macitentan var teratogent hos kaniner og rotter ved alle undersøkte doser. Hos begge arter var det kardiovaskulære og mandibulærbuefusjonsanomalier.

Administrering av macitentan til hunnrotter fra sent i drektigheten og gjennom diegivningsperioden ved maternale eksponeringer på 5 ganger human eksponering, forårsaket redusert overlevelse hos avkom og redusert reproduksjonsevne hos avkom eksponert for macitentan sent i intrauterint liv og via melken i dieperioden.

Behandling av juvenile rotter fra postnatal dag 4 til dag 114 forårsaket redusert kroppsvektøkning, som medførte sekundære effekter på utvikling (forsinket descensus testis, reversibel reduksjon av lengde på lange knokler, forlenget brunstsyklus). Økt forekomst av pre- og post-implantasjonstap, redusert gjennomsnittlig antall avkom og redusert testikkel- og epididymisvekt ble observert ved eksponeringer på 7 ganger human eksponering. Tubuliatrofi i testikler og effekter på reproduksjonsparametre og spermmorfologi ble registrert ved eksponeringer på 3,8 ganger human eksponering.

Tadalafil

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller karsinogenitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Hydroksypropylcellulose

Lavsubstituert hydroksypropylcellulose (E 463a)

Laktosemonohydrat

Magnesiumstearat (E 470b)

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460i)

Polysorbat 80 (E 433)

Povidon (E 1201)

Natriumstivelseglykolat

Natriumlaurylsulfat

Yuvanci 10 mg/20 mg filmdrasjering

Hypromellose
Jernoksid, rødt (E 172)
Jernoksid, gult (E 172)
Laktosemonohydrat
Talkum (E 553b)
Titandioksid (E 171)
Triacetin (E 1518)

Yuvanci 10 mg/40 mg filmdrasjering

Hypromellose
Laktosemonohydrat
Talkum (E 553b)
Titandioksid (E 171)
Triacetin (E 1518)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Yuvanci 10 mg/20 mg filmdrasjerte tabletter

30 × 1 filmdrasjert tablett i perforerte endoseblisterpakninger av aluminium med integrert tørkemiddel.
Filmdrasjeringen er et polyetylenlag uten tørkemiddel.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmdrasjerte tabletter

30 × 1 filmdrasjert tablett i perforerte endoseblisterpakninger av aluminium med integrert tørkemiddel.
Filmdrasjeringen er et polyetylenlag uten tørkemiddel.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/24/1859/001

EU/1/24/1859/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27. september 2024

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for at i hvert medlemsland hvor Yuvanci markedsføres, får alle pasienter som forventes å bruke Yuvanci utlevert følgende opplæringsmateriell:

- Pasientkort.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Yuvanci 10 mg/20 mg filmdrasjerte tabletter
macitentan/tadalafil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg macitentan og 20 mg tadalafil.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

30 × 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakning for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/24/1859/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Yuvanci 10 mg/20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Yuvanci 10 mg/20 mg filmdrasjerte tabletter
macitentan/tadalafil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Janssen-Cilag Int

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Yuvanci 10 mg/40 mg filmdrasjerte tabletter
macitentan/tadalafil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg macitentan og 40 mg tadalafil.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett
30 × 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakning for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER
--

EU/1/24/1859/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Yuvanci 10 mg/40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.>

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Yuvanci 10 mg/40 mg filmdrasjerte tabletter
macitentan/tadalafil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Janssen-Cilag Int

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Pasientkort

Side 1

Side 2

Til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon Dette kortet inneholder viktig sikkerhetsinformasjon du må kjenne til når du får behandling med Yuvanci. Ha alltid med deg dette kortet og vis det til leger involvert i din medisinske behandling. Yuvanci® 10 mg/20 mg Yuvanci® 10 mg/40 mg macitentan/tadalafil filmbrasjerte tabletter NO	Det er viktig at du umiddelbart rapporterer til legen som har foreskrevet til deg, dersom du blir gravid eller oppdager bivirkninger under behandling med Yuvanci. Behandlingssenter: Legens navn: Legens telefonnummer:
---	---

Side 3

Side 4

Graviditet Yuvanci kan skade fosterutviklingen. Du skal derfor ikke ta Yuvanci dersom du er gravid, og du må heller ikke bli gravid mens du tar Yuvanci. I tillegg kan en graviditet som oppstår alvorlig forverre sykdomssymptomene ved pulmonal arteriell hypertensjon.	Prevensjon Du må bruke sikker prevensjon mens du tar Yuvanci. Sørg for å diskutere eventuelle spørsmål du har med legen. Du skal ta en graviditetstest før oppstart av behandling med Yuvanci og hver måned under behandlingen selv om du tror at du ikke er gravid.
--	--

Side 5

Side 6

Som andre legemidler av denne typen kan Yuvanci påvirke leveren. Legen tar blodprøver før du starter behandling med Yuvanci og under behandlingen for å sjekke om leveren din fungerer som den skal. Tegn på at leveren muligens ikke fungerer som den skal er: • Kvalme (trang til å kaste opp) • oppkast • feber (høy kroppstemperatur) • smerter i magen (buken) • gulsott (gulfarging av huden eller det hvite i øynene) • mørkfarget urin • kløe i huden • letargi eller fatigue (uvanlig tretthet eller utmattelse) • influensaliknende syndrom (ledd- og muskelsmerter med feber)	Snakk med legen umiddelbart dersom du merker noen av disse tegnene. Spør lege eller apotek dersom du har spørsmål om behandlingen.
--	--

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Yuvanci 10 mg/20 mg filmdrasjerte tabletter

Yuvanci 10 mg/40 mg filmdrasjerte tabletter
macitentan/tadalafil

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Yuvanci er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Yuvanci
3. Hvordan du bruker Yuvanci
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Yuvanci
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Yuvanci er og hva det brukes mot

Yuvanci inneholder to virkestoffer, macitentan og tadalafil. Macitentan tilhører en legemiddelgruppe som kalles endotelinreseptorantagonister (ERAs). Tadalafil tilhører en legemiddelgruppe som kalles fosfodiesterase type 5-hemmere (PDE5i).

Yuvanci brukes hos voksne til langtidsbehandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) i WHO (Verdens helseorganisasjon)-klasse II eller klasse III. Det brukes som et alternativ til å ta både macitentan og tadalafil som enkelttabletter.

PAH er høyt blodtrykk i blodårene som frakter blod fra hjertet til lungene (lungearteriene). Hos personer med PAH forsnevres disse arteriene, slik at hjertet må arbeide hardere for å pumpe blod gjennom dem. Dette gjør at de føler seg sliten, svimmel og kortpustet. WHO-klassen gjenspeiler sykdommens alvorlighetsgrad: pasienter med PAH i klasse II har lett begrenset fysisk aktivitet, og de med sykdom i klasse III har uttalt begrenset fysisk aktivitet.

Yuvanci utvider lungearteriene og gjør det enklere for hjertet å pumpe blod gjennom dem. Dette senker blodtrykket, lindrer symptomene, gir bedret evne til å gjennomføre fysisk aktivitet og bedrer sykdomsforløpet.

2. Hva du må vite før du bruker Yuvanci

Bruk ikke Yuvanci dersom du:

- er allergisk overfor macitentan, tadalafil eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- har hatt et hjerteinfarkt i løpet av de siste 90 dagene.
- er gravid eller kan bli gravid fordi du ikke bruker sikker prevensjon. Se avsnitt 2 "Graviditet og amming".
- ammer. Se avsnitt 2 "Graviditet og amming".
- har alvorlig leversykdom eller svært høye nivåer av leverenzymmer i blodet. Snakk med legen som bestemmer om dette legemidlet passer for deg.
- har svært lavt blodtrykk (90/50 mmHg).

- tar nitrater eller riciguat. Se avsnitt 2 "Andre legemidler og Yuvanci".
- noen gang har hatt non-arteriell fremre iskemisk optikusnevropati (NAION, en tilstand også beskrevet som "slag i øyet"), et synstap forårsaket av redusert blodforsyning til øyet.

Snakk med legen dersom noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Du må ta laboratorieprøver før du begynner å bruke Yuvanci og under behandlingen, som henvisst av legen:

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, vil legen be deg ta en graviditetstest før du starter med Yuvanci og regelmessig (én gang i måneden) under behandlingen. Se avsnitt 2 "Graviditet og amming".

Legen tar blodprøver for å sjekke:

- om leveren din fungerer som den skal
- om du har anemi (redusert antall røde blodceller)

Yuvanci kan forårsake økninger i leverenzymmer (proteiner), som kan være et tegn på at leveren ikke fungerer som den skal. Andre tegn på at leveren ikke fungerer som den skal, er følgende symptomer:

- følelse av uvelhet (kvalme)
- oppkast
- feber
- smerter i magen (buken)
- gulfarging av huden eller det hvite i øynene (gulsott)
- mørkfarget urin
- kløe i huden
- uvanlig tretthet eller utmattelse (letargi eller fatigue)
- influensaliknende syndrom (ledd- og muskelsmerter med feber)

Snakk med legen umiddelbart dersom du merker noen av disse tegnene under behandling med Yuvanci.

Yuvanci kan forårsake anemi (lavt nivå av røde blodceller). **Snakk med legen** dersom du får noe av følgende, som kan være symptomer på anemi:

- svimmelhet
- tretthet
- generell uvelhet
- svakhet
- rask hjerterytme
- hjertebank (kraftige hjerteslag som kan være raske eller uregelmessige)
- blekhet

Snakk med legen før du tar tablettene dersom du har

- andre hjerte- eller kartilstander (relatert til hjerte eller blodårer) enn pulmonal hypertensjon, inkludert:
 - aorta- og mitralklaffsykdom (problemer med hjerteklaffene som kan påvirke blodstrømmen)
 - perikardkonstriksjon (en tilstand hvor perikard, sekken rundt hjertet, blir stram, noe som påvirker hjertets evne til å fungere som det skal)
 - restriktiv eller kongestiv kardiomyopati (en tilstand hvor hjertemuskelen blir stiv eller svak, noe som gir problemer med å pumpe blod effektivt)
 - venstre ventrikeldysfunksjon (en tilstand hvor hjertets venstre side har vansker med å pumpe blod effektivt til resten av kroppen)
 - arytmier (unormale hjerterytmer)

- koronararteriesykdom (hjertesykdom forårsaket av forsnevring eller blokkering av blodårer som forsyner hjertemuskelen)
- ukontrollert hypertensjon (høyt blodtrykk som ikke er tilstrekkelig kontrollert)
- problemer med blodtrykket, slik som betydelig blodtrykksfall når du reiser deg opp eller kontinuerlig lavere blodtrykk enn normalt
- en arvelig øyesykdom som kan forårsake skade på netthinnen (den lysfølsomme membranen bak i øyet)
- et alvorlig leverproblem
- et alvorlig nyreproblem

Snakk med legen før du bruker Yuvanci dersom du har nyreproblemer. Du kan ha høyere risiko for å få lavt blodtrykk og anemi under behandling med Yuvanci.

Hos pasienter med pulmonal venookklusiv sykdom (blokkering av lungevener), kan bruk av legemidler til behandling av PAH, inkludert Yuvanci, føre til lungeødem (væskeansamling i lungene).

Snakk med legen umiddelbart dersom du får tegn på lungeødem ved bruk av Yuvanci, slik som:

- plutselig, betydelig økning av åndenød
- hoste
- tretthet etter anstrengelse
- pustevansker når du ligger flatt

Snakk med legen før du tar Yuvanci dersom du har deformert penis, slik som:

- krumming, en tilstand hvor penis blir bøyd, muligens på grunn av kavernosafibrose (arrdannelse i visse vev i penis)
- Peyronies sykdom, en tilstand hos voksne menn, med et "plakk" av arrvev som kan være følbart, og som fører til bøyd penis
- eller en tilstand som kan disponere for priapisme (en langvarig og smertefull ereksjon som kan oppstå uten seksuell stimulering), slik som en forstyrrelse i røde blodceller (sigdcelleanemi), kreft i benmargen (myelomatose) eller kreft i blodceller (leukemi).

Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du under behandling med Yuvanci får en ereksjon som varer i 4 timer eller mer.

Synsdefekter og plutselig synstap har forekommet ved bruk av tadalafil og PDE5-hemmere. Dersom du opplever plutselig nedsatt eller tap av syn, synsforstyrrelse eller uklart syn under behandlingen, skal du slutte å ta Yuvanci og **kontakte legen umiddelbart**.

Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap har blitt registrert hos enkelte pasienter som tar tadalafil. Selv om det ikke er kjent om hendelsen er direkte relatert til tadalafil, skal du **kontakte legen umiddelbart** dersom du opplever nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år fordi Yuvanci har ikke blitt undersøkt hos barn.

Andre legemidler og Yuvanci

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Bruk ikke Yuvanci dersom du tar noen av følgende legemidler:

- riociguat (et legemiddel som brukes til å behandle PAH og pulmonal hypertensjon som følge av kronisk lungeemboli)
- nitrater, slik som nitroglycerin, isosorbid og amylnitrat (mot brystmerter)

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker noen av følgende legemidler, inkludert:

Legemidler som kan redusere virkningen av Yuvanci ved å redusere mengden av Yuvanci i blodet, inkludert:

- johannesurt (et urtepreparat som brukes til å behandle depresjon)
- fenytoin eller karbamazepin (legemidler som brukes til å behandle epilepsi)
- rifampicin (et antibiotikum som brukes til å behandle infeksjoner)

Legemidler som kan øke risikoen for bivirkninger av Yuvanci, inkludert:

- klaritromycin, telitromycin, ciprofloksacin, erytromycin (antibiotika som brukes til å behandle infeksjoner)
- ritonavir, sakinavir (brukes til å behandle hiv-infeksjoner)
- doksazosin (brukes til å behandle høyt blodtrykk eller prostataproblemer)
- nefazodon (brukes til å behandle depresjon)
- ketokonazol (unntatt når det brukes i en sjampo), flukonazol, itrakonazol, mikonazol, vorikonazol (legemidler som brukes mot soppinfeksjoner)
- amiodaron (til å kontrollere hjerteslag)
- ciklosporin (brukes til å forebygge organavstøtning etter transplantasjon), diltiazem, verapamil (til behandling av høyt blodtrykk eller spesifikke hjerteproblemer)
- prostasyklin og lignende legemidler, slik som epoprostenol og iloprost (brukes til å behandle PAH, arrdannelse i lungene og blokkerte arterier)

Inntak av Yuvanci sammen med mat og alkohol

Dersom du tar piperin som et kosttilskudd, kan dette påvirker hvordan kroppen responderer på enkelte legemidler, inkludert Yuvanci. Snakk med lege eller apotek dersom dette er tilfellet.

Alkoholinntak kan senke blodtrykket midlertidig. Dersom du har tatt eller planlegger å ta Yuvanci, skal du unngå å drikke mye (mer enn 5 alkoholenheter), siden dette kan øke risikoen for svimmelhet når du reiser deg opp.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Yuvanci skal ikke brukes ved graviditet da det kan skade ufødte barn. Se avsnitt 2 "Bruk ikke Yuvanci dersom du".

- Dersom det er mulig at du kan bli gravid, skal du bruke sikker prevensjon mens du tar Yuvanci. Snakk med legen om prevensjon.
- Bruk ikke Yuvanci dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid.
- **Oppsøk legen umiddelbart** dersom du blir gravid eller tror at du kan være gravid, mens du tar Yuvanci eller kort tid etter at du har sluttet med Yuvanci (opptil 1 måned).

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, vil legen be deg ta en graviditetstest før du starter med Yuvanci og regelmessig (én gang i måneden) mens du tar Yuvanci.

Det er ukjent om Yuvanci går over i morsmelk. Du skal ikke amme mens du tar Yuvanci. Snakk med legen dersom du planlegger å amme. Se avsnitt 2 "Bruk ikke Yuvanci dersom du".

Fertilitet

Yuvanci kan gi redusert spermtall hos menn. Snakk med legen dersom du planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Yuvanci kan forårsake bivirkninger, slik som hodepine og lavt blodtrykk (listet opp i avsnitt 4), og symptomene ved pulmonal arteriell hypertensjon kan også gjøre deg mindre egnet til å kjøre bil. Sjekk grundig hvordan du reagerer på Yuvanci før du kjører bil eller bruker maskiner.

Yuvanci inneholder laktosemonohydrat og natrium

- Yuvanci inneholder laktosemonohydrat. Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.
- Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Yuvanci

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen av Yuvanci er én 10 mg/40 mg tablett én gang daglig. I enkelte situasjoner kan legen velge å starte med en lavere dose på 10 mg/20 mg dose én gang daglig. Det lar kroppen din tilpasse seg det nye legemidlet. Dersom du tåler dette, øker legen dosen din til dosen på én 10 mg/40 mg tablett én gang daglig.

Svelg tabletten hel med et glass vann. Du skal ikke tygge eller dele tabletten. Du kan ta Yuvanci med eller uten mat. Det er best å ta tabletten til samme tid hver dag.

Dersom du tar for mye av Yuvanci

Kontakt lege eller apotek umiddelbart. Du kan få noen av bivirkningene beskrevet i avsnitt 4.

Dersom du har glemt å ta Yuvanci

Dersom du har glemt å ta Yuvanci, skal du ta en dose så snart du husker det og deretter fortsette å ta tablettene til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Yuvanci

Yuvanci er en behandling som du skal fortsette med for å kontrollere din PAH. Du skal ikke avbryte behandling med Yuvanci med mindre du har avtalt dette med legen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkningene listet opp nedenfor har blitt observert med Yuvanci eller har tidligere blitt rapportert med virkestoffene (macitentan eller tadalafil) i Yuvanci, og kan også oppstå med Yuvanci.

Slutt med legemidlet og oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du får noen av følgende bivirkninger:

- alvorlige allergiske reaksjoner (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer).
 - Symptomer omfatter hevelse rundt øyne, ansikt, lepper, tunge eller svelg, som kan være livstruende dersom hevelse i svelget blokkerer luftveiene. Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du får noen av disse symptomene under behandling med Yuvanci.
- brystmerter (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer).
 - Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du får brystmerter under behandling med Yuvanci. Bruk ikke nitrater til behandling av symptomene dine.

- priapisme, en langvarig og muligens smertefull ereksjon som kan oppstå uten seksuell stimulering (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer).
 - Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du får en ereksjon som varer i mer enn 4 timer under behandling med Yuvanci.
- plutselig synstap eller forstyrret, uklart, tåkete sentralsyn eller plutselig nedsatt syn. (Det er ikke kjent hvor ofte personer kan rammes av disse bivirkningene).
 - Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du får disse bivirkningene under behandling med Yuvanci.

Andre bivirkninger omfatter

Svært vanlige (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer)

- Ødem/væskeretensjon (hevelse), spesielt i ankler og føtter
- Hodepine
- Anemi (lavt antall røde blodceller) eller redusert hemoglobin (proteinet i røde blodceller som frakter oksygen rundt i kroppen)
- Kvalme (følelse av uvelhet)
- Dyspepsi (fordøyelsesbesvær)
- Magesmerter
- Ubehag i magen
- Nasofaryngitt (betennelse i svelg og nese)
- Bronkitt (betennelse i luftveiene)
- Myalgi (muskelsmerter)
- Ryggsmerter
- Smerter i ben og armer
- Rødming (rødhet i huden)

Vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer)

- Oppkast
- Gastroøsofageal reflukssykdom (sure oppstøt)
- Synkope (besvimelse)
- Migrene
- Influenza
- Urinveisinfeksjon (infeksjon i de delene av kroppen som samler opp og slipper ut urin)
- Luftveisinfeksjon (infeksjon i luftveier, lunger eller nese, bihuler eller hals, en forkjølelse)
- Faryngitt (halsbetennelse)
- Epistakse (neseblødning)
- Hjertebank (kraftige hjerteslag som kan være raske eller uregelmessige)
- Takykardi (raske hjerteslag)
- Økte nivåer av leverenzymmer, som vises i blodprøver
- Leukopeni (lavt nivå av hvite blodceller)
- Trombocytopeni (lavt nivå av blodplater, komponenter som bidrar til at blodet levres)
- Hypotensjon (lavt blodtrykk)
- Tåkesyn
- Økt menstruasjonsblødning (relatert til livmoren).
- Utslett
- Overfølsomhetsreaksjon (allergisk reaksjon), inkludert kløe

Mindre vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer)

- Krampeanfall
- Forbigående amnesi (kortvarig hukommelsestap)
- Plutselig hjertedød (når hjertet uventet slutter å slå, noe som medfører tap av bevissthet og død)
- Urticaria (elveblest)
- Hyperhidrose (kraftig svetting)
- Penisblødning

- Hematospermi (blod i sæd og/eller urin)
- Tinnitus (ringing i ørene)
- Hematuri (blod i urinen)

Ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås)

- Slag
- Hjerteinfarkt (hjerteattakk)
- Ustabil angina pectoris (brystsmerter)
- Ventrikelarytmi (unormal hjerterytme med opphav i nedre hjertekamre)
- Stevens-Johnsons syndrom (alvorlig utslett med blemmer og flassende hud, særlig rundt munn, nese, øyne og kjønnsorganer)
- Eksfoliativ dermatitt (avskalling eller flassende hud)
- Retinal vaskulær okklusjon (blodpropp i blodårene i øynene, som kan forårsake tåkesyn eller blindhet)
- Synsfeltdefekt
- Plutselig hørselstap

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i **Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Yuvanci

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakning for å beskytte mot fuktighet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Yuvanci

Virkestoffer er macitentan og tadalafil.

Hver 10 mg/20 mg filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg macitentan og 20 mg tadalafil.

Hver 10 mg/40 mg filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg macitentan og 40 mg tadalafil.

Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne

Hydroksypropylcellulose

Lavsubstituert hydroksypropylcellulose (E 463a)

Laktosemonohydrat (se avsnitt 2 Yuvanci inneholder laktose)

Magnesiumstearat (E 470b)

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460i)

Polysorbat 80 (E 433)

Povidon (E 1201)
Natriumstivelseglykolat (se avsnitt 2 Yuvanci inneholder natrium)
Natriumlaurylsulfat

Filmdrasjering

Hypromellose
Laktosemonohydrat
Titandioksid (E 171)
Triacetin (E 1518)
Talkum (E 553b)

Yuvanci 10 mg/20 mg filmdrasjerte tabletter inneholder også rødt jernoksid (E 172) og gult jernoksid (E 172).

Hvordan Yuvanci ser ut og innholdet i pakningen

Yuvanci 10 mg/20 mg er rosa, avlange tabletter merket med "MT" på den ene siden og "1020" på den andre siden. Yuvanci 10 mg/20 mg leveres som 30 × 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte blisterpakninger av aluminium med integrert tørkemiddel.

Yuvanci 10 mg/40 mg er hvite til nesten hvite, avlange tabletter merket med "MT" på den ene siden og "1040" på den andre siden. Yuvanci 10 mg/40 mg leveres som 30 × 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte blisterpakninger av aluminium med integrert tørkemiddel.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: 0800 93 377
info_belux@its.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: 800 29 504
info_belux@its.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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
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 Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.