

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Yuvanci 10 mg/20 mg filmdragerade tabletter

Yuvanci 10 mg/40 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Yuvanci 10 mg/20 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg macitentan och 20 mg tadalafil.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg macitentan och 40 mg tadalafil.

Hjälpämne(n) med känd effekt

En 10 mg/20 mg filmdragerad tablett innehåller cirka 147 mg laktos (som monohydrat).

En 10 mg/40 mg filmdragerad tablett innehåller cirka 253 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Yuvanci 10 mg/20 mg filmdragerade tabletter

Rosa, avlång, 13 mm × 6 mm filmdragerade tabletter präglade med "1020" på ena sidan och "MT" på den andra sidan.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmdragerade tabletter

Vita till benvita, avlång, 15 mm × 7 mm filmdragerade tabletter präglade med "1040" på ena sidan och "MT" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Yuvanci är indicerat för långtidsbehandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) hos vuxna patienter med WHO funktionsklass II till III, som redan behandlas med kombinationen av macitentan och tadalafil som ges samtidigt som separata tabletter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska endast initieras och övervakas av läkare med erfarenhet av behandling av PAH.

Dosering

Den rekommenderade dosen av Yuvanci är en 10 mg/40 mg tablett som tas oralt en gång dagligen.

- För patienter som för närvarande behandlas med 10 mg macitentan och 40 mg tadalafil som separata tabletter, använd Yuvanci 10 mg/40 mg tablett
- För patienter som för närvarande behandlas med 10 mg macitentan och 20 mg tadalafil som separata tabletter, använd Yuvanci 10 mg/20 mg tablett. Dosen kan ökas till 10/40 mg en gång dagligen, baserat på tolerabilitet.

Yuvanci ska tas varje dag vid ungefär samma tidpunkt.

Missad dos

Om patienten missar en dos av Yuvanci ska patienten ta den så snart som möjligt och sedan ta nästa dos vid den ordinarie tidpunkten. Patienten ska inte ta två doser samtidigt om en dos har missats.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter över 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Användning av Yuvanci rekommenderas inte till patienter som genomgår dialys eller till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min). Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Yuvanci är kontraindicerat hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion, med eller utan cirros (Child-Pugh klass C), eller kliniskt signifikanta förhöjda leveraminotransferaser som är högre än 3 gånger den övre gränsen för normal ($> 3 \times \text{ULN}$) (se avsnitt 4.3). Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A eller B) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Yuvanci för barn och ungdomar under 18 år har inte studerats. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Ska sväljas.

De filmdragerade tabletterna är inte delbara och ska sväljas hela med vatten, med eller utan mat. Effekten av att tabletterna delas eller mals har inte undersökts.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Akut hjärtinfarkt under de senaste 90 dagarna.
- Graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Kvinnor i fertil ålder som inte använder tillförlitliga preventivmedel (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Amning (se avsnitt 4.6).
- Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion, med eller utan cirros (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 4.2 och 4.4).
- Baslinjevärden för leveraminotransferaser (aspartataminotransferaser (ASAT) och/eller alaninaminotransferaser (ALAT) $> 3 \times \text{ULN}$) (se avsnitt 4.2 och 4.4).
- Allvarlig hypotoni ($< 90/50$ mm Hg).
- Samtidig administrering med nitrater eller guanylatcyklasstimulerare (som riociguat, se avsnitt 4.5).

- Patienter med en historik av icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION).

4.4 Varningar och försiktighet

Leverfunktion

Förhöjda leveraminotransferaser (ASAT och ALAT) har associerats med PAH och med endotelinreceptorantagonister (ERA) (se avsnitt 4.8). Yuvanci är kontraindicerat hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion, med eller utan cirros (Child-Pugh klass C), eller förhöjda leveraminotransferaser som är högre än 3 gånger den övre gränsen för normal ($> 3 \times \text{ULN}$). Analys av leverenzymerna ska göras innan behandling med Yuvanci inleds (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Patienter bör observeras avseende tecken på leverskada och månatlig kontroll av ALAT och ASAT rekommenderas. Vid ihållande, oförklarliga, kliniskt relevant förhöjda aminotransferasvärden, eller om höjningarna åtföljs av förhöjt bilirubinvärde $> 2 \times \text{ULN}$, eller vid kliniska symtom på leverskada (t.ex. ikterus), ska behandlingen med Yuvanci avbrytas.

Återinsättning av Yuvanci kan övervägas när leverenzymerna återgått till normalvärdena hos patienter som inte har haft kliniska symtom på leverskada. Konsultation med hepatolog rekommenderas.

Användning hos kvinnor i fertil ålder

Hos kvinnor i fertil ålder ska behandling med Yuvanci endast påbörjas då negativt graviditetstest erhållits, när rekommendationer om lämpliga preventivmedel har lämnats och ett tillförlitligt preventivmedel används (se avsnitt 4.3 och 4.6). Kvinnor ska inte bli gravida den första månaden efter utsättning av Yuvanci. Månatliga graviditetstester rekommenderas under behandlingen med Yuvanci för att möjliggöra tidig upptäckt av graviditet.

Hemoglobinkoncentration

Sänkt hemoglobinkoncentration har associerats med endotelinreceptorantagonister (ERA), däribland macitentan (se avsnitt 4.8). I placebokontrollerade studier var macitentanrelaterade sänkningar av hemoglobinkoncentrationen inte progressiva, stabiliserades efter de första 4–12 behandlingsveckorna och förblev stabila vid långtidsbehandling. Fall av anemi som kräver blodtransfusion har rapporterats med macitentan och andra ERA. Yuvanci rekommenderas inte till patienter med svår anemi. Mätning av hemoglobinkoncentrationen rekommenderas innan behandling inleds och upprepade provtagningar under behandlingen, när så är kliniskt indicerat.

Pulmonell veno-ocklusiv sjukdom

Vid användning av vasodilaterande läkemedel (främst prostacykliner) till patienter med pulmonell veno-ocklusiv sjukdom har fall av lungödem rapporterats. Om tecken på lungödem uppstår när Yuvanci ges till patienter med PAH ska därför möjligheten av pulmonell veno-ocklusiv sjukdom övervägas. Eftersom det inte finns några kliniska data om administrering av Yuvanci till patienter med veno-ocklusiv sjukdom rekommenderas inte administrering av Yuvanci till sådana patienter.

Syn

Synstörningar, inklusive central serös korioretinopati (CSCR), och fall av NAION har rapporterats i samband med användning av tadalafil och andra PDE5-hämmare. De flesta fallen av CSCR försvann spontant efter att tadalafil avslutats. Beträffande NAION så tyder analyser av observationsdata på en ökad risk för akut NAION hos män med erektil dysfunktion efter användning av tadalafil eller andra PDE5-hämmare. Alla patienter som tar Yuvanci ska informeras om att i händelse av plötslig synstörning, försämrad synskärpa och/eller synförvrängning, sluta ta Yuvanci och omedelbart kontakta läkare (se avsnitt 4.3). Patienter med kända ärftliga degenerativa retinala sjukdomar, inklusive retinitis pigmentosa, inkluderades inte i de kliniska studierna och användning hos dessa patienter rekommenderas inte.

Hörselnedsättning eller plötslig hörselförlust

Fall av plötslig hörselförlust har rapporterats efter användning av tadalafil. Även om andra riskfaktorer förekom i vissa fall (såsom ålder, diabetes, hypertoni, tidigare hörselnedsättning och associerade bindvävssjukdomar) ska patienter rådas att omedelbart söka läkarvård i händelse av hörselnedsättning eller plötslig hörselförlust.

Priapism och anatomisk deformation av penis

Priapism har rapporterats hos män som behandlats med PDE5-hämmare. Patienter som får erektioner som varar i 4 timmar eller mer ska instrueras att omedelbart söka medicinsk vård. Om priapism inte behandlas omedelbart kan penil vävnadsskada uppstå, som kan ge upphov till permanent förlust av potensen. Yuvanci ska användas med försiktighet hos patienter med anatomisk deformation av penis (såsom vinkling, kavernös fibros eller Peyronies sjukdom), eller hos patienter som har tillstånd som kan göra dem benägna att utveckla priapism (såsom sicklecellanemi, multipelt myelom eller leukemi).

Nedsatt njurfunktion

Det finns ingen erfarenhet av användning med Yuvanci hos patienter som genomgår dialys, därför rekommenderas inte Yuvanci till denna population. Användning av Yuvanci hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 5.2). Patienter med nedsatt njurfunktion kan löpa högre risk att drabbas av hypotoni och anemi under behandling med macitentan. Övervakning av blodtryck och hemoglobinvärde ska därför övervägas vid användning med Yuvanci.

Interaktioner

Användning av Yuvanci ska undvikas hos patienter som står på kronisk behandling med potenta CYP3A4-inducerare och rekommenderas inte till patienter som samtidigt tar potenta CYP3A4-hämmare. Försiktighet ska iakttas när Yuvanci administreras samtidigt med både en måttlig CYP3A4- och CYP2C9-hämmare (se avsnitt 4.5).

Kardiovaskulära sjukdomar

Användning av Yuvanci rekommenderas inte hos patienter med något av följande kardiovaskulära tillstånd eftersom det inte finns några kliniska data:

- kliniskt signifikant aorta- och mitralisklaffsjukdom
- perikardiell konstriktion
- restriktiv eller dilaterad kardiomyopati
- signifikant vänsterkammardysfunktion
- livshotande arytmier
- symtomgivande kranskärlssjukdom
- okontrollerad hypertoni.

Tadalafil har systemiska vasodilaterande egenskaper som kan resultera i övergående sänkningar av blodtrycket. Läkare ska noggrant överväga om patienter med vissa underliggande tillstånd, såsom svår utflödesobstruktion i vänster kammare, vätskeutarmning, autonom hypotoni eller patienter med vilande hypotoni, kan påverkas negativt av sådana vasodilaterande effekter.

Hos patienter som tar alfa-(1)-receptorblockerare kan samtidig administrering av tadalafil leda till symtomgivande hypotoni hos vissa patienter. Kombinationen av Yuvanci och doxazosin rekommenderas därför inte.

I den dubbelblinda delen av A DUE-studien rapporterades fall av hjärtsvikt (n = 4) inom en månad efter behandlingsstart med Yuvanci hos patienter över 65 år som inte tidigare behandlats med PAH-specifika läkemedel. Två fall av fyra återgick under tiden behandlingen pågick, men i de andra två

fallen avbröts behandlingen på grund av andra biverkningar [en nyligen fastställd diagnos av venös ocklusiv lungsjukdom (exkluderad enligt studieprotokollet) och anemi].

Hjälpämnen med känd effekt

Yuvanci innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta denna medicin: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Effekter av andra läkemedel på Yuvanci

Starka CYP3A4-inducerare

Potenta inducerare av CYP3A4, inklusive rifampicin, johannesört, karbamazepin och fenytoin kan minska effekten av Yuvanci. Samtidig användning med Yuvanci ska undvikas.

Rifampicin (600 mg dagligen) minskade exponeringen vid steady-state för macitentan med 79 % men påverkade inte exponeringen för den aktiva metaboliten.

Rifampicin (600 mg dagligen) minskade AUC för tadalafil med 88 % och $C_{\max}$ med 46 %, i förhållande till AUC- och $C_{\max}$ -värdena för enbart tadalafil (10 mg).

Starka CYP3A4-hämmare

Kombinationen av Yuvanci med starka CYP3A4-hämmare såsom itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon, ritonavir och saquinavir rekommenderas inte.

Ketokonazol (400 mg en gång dagligen) ökade exponeringen för macitentan ungefär två gånger. Exponering för den aktiva metaboliten av macitentan minskade med 26 %.

Ketokonazol (200 mg dagligen) ökade engångsdosexponering (AUC) för tadalafil (10 mg) två gånger och $C_{\max}$ med 15 %, i förhållande till AUC- och $C_{\max}$ -värdena för enbart tadalafil.

Ketokonazol (400 mg dagligen) ökade engångsdosexponering (AUC) för tadalafil (20 mg) fyra gånger och $C_{\max}$ med 22 %.

Ritonavir (200 mg två gånger dagligen), som är en hämmare av CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6, ökade engångsdosexponering (AUC) för tadalafil (20 mg) två gånger utan förändring av $C_{\max}$.

Ritonavir (500 mg eller 600 mg två gånger dagligen) ökade endosexponering (AUC) för tadalafil (20 mg) med 32 % och minskade $C_{\max}$ med 30 %.

Måttliga kombinerade hämmare av CYP3A4 och CYP2C9

Försiktighet ska iakttas när Yuvanci administreras samtidigt med måttliga kombinerade hämmare av CYP3A4 och CYP2C9 (t.ex., flukonazol och amiodaron).

Flukonazol 400 mg dagligen, en måttlig kombinerad hämmare av CYP3A4 och CYP2C9, kan öka exponeringen för macitentan cirka 3,8 gånger, baserat på PBPK-modellen. Det sågs ingen kliniskt relevant förändring i exponeringen för den aktiva metaboliten av macitentan. Osäkerheten med denna modell ska beaktas.

Samtidig administrering av måttliga CYP3A4-hämmare med måttliga CYP2C9-hämmare

Försiktighet ska iakttas om Yuvanci administreras samtidigt med både en måttlig CYP3A4-hämmare (t.ex. ciprofloxacin, ciklosporin, diltiazem, erytromycin och verapamil) och en måttlig CYP2C9-hämmare (t.ex. mikonazol och piperin).

Samtidig administrering av måttliga CYP3A4-hämmare

Ciklosporin A (100 mg två gånger dagligen), en kombinerad CYP3A4- och OATP-hämmare, förändrade inte exponeringen vid steady-state för macitentan eller dess aktiva metabolit i någon kliniskt relevant utsträckning i *in vivo*-studier.

Effekter av Yuvanci på andra läkemedel

Oralt preventivmedel

I *in vivo*-studier påverkade macitentan 10 mg en gång dagligen inte farmakokinetiken för ett oralt preventivmedel (noretisteron 1 mg och etinylestradiol 35 microg). Vid steady-state ökade tadalafil (40 mg en gång per dag) exponeringen (AUC) för etinylestradiol med 26 % och C_{max} med 70 % jämfört med oralt preventivmedel administrerat tillsammans med placebo. Det fanns ingen statistiskt signifikant effekt av tadalafil på levonorgestrel, vilket tyder på att effekten på etinylestradiol kan bero på hämning av tarmsulfatering av tadalafil. Den kliniska relevansen av detta fynd är osäker, men tillförlitligt preventivmedel är obligatoriskt för användare av Yuvanci (se avsnitt 4.6).

Terbutalin

En liknande ökning av AUC och C_{max} som ses med etinylestradiol kan förväntas vid oral administrering av terbutalin, troligen på grund av hämning av tarmsulfatering av tadalafil. Den kliniska relevansen av detta fynd är osäker.

CYP1A2-substrat (t.ex. teofyllin)

När tadalafil 10 mg administrerades med teofyllin (en icke-selektiv fosfodiesterashämmare) observerades ingen farmakokinetisk interaktion. Den enda farmakodynamiska effekten som sågs var en liten (3,5 slag per minut) ökning av hjärtfrekvens.

CYP2C9-substrat (t.ex. R-warfarin)

Macitentan i upprepade doser om 10 mg en gång dagligen hade ingen effekt på exponeringen för S-warfarin (CYP2C9-substrat) eller R-warfarin (CYP3A4-substrat) efter en engångsdos på 25 mg warfarin. Den farmakodynamiska effekten av warfarin på International Normalised Ratio (INR) påverkades inte av macitentan. Farmakokinetiken för macitentan och dess aktiva metabolit påverkades inte av warfarin. Tadalafil (10 och 20 mg) hade ingen kliniskt signifikant effekt på exponeringen (AUC) för S-warfarin eller R-warfarin. Tadalafil påverkade heller inte förändringar i protrombintid inducerad av warfarin och förstärkte inte den ökade blödningstiden som orsakats av acetylsalicylsyra.

P-glykoproteinsubstrat (t.ex. digoxin)

Tadalafil (40 mg en gång dagligen) hade ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för digoxin (P-gp-substrat).

Bröstcancerresistent protein (BCRP)-substratläkemedel

I *in vivo*-studier påverkade inte macitentan 10 mg en gång dagligen farmakokinetiken för ett BCRP-substratläkemedel (riociguat 1 mg; rosuvastatin 10 mg).

Farmakodynamiska interaktioner

Nitrater

Kliniska studier har visat att tadalafil (5, 10 och 20 mg) förstärker den hypotensiva effekten av nitrater. Denna interaktion varade i mer än 24 timmar och kunde inte längre detekteras 48 timmar efter den sista tadalafildosen. Därför är administrering av Yuvanci till patienter som använder någon form av organiskt nitrat, såsom nitroglycerin, isosorbid och amylnitrat, kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Riociguat

I kliniska studier har riociguat visats förstärka den hypotensiva effekten av PDE5-hämmare. Det fanns inga tecken på gynnsam klinisk effekt av kombinationen i den studerade populationen. Samtidig användning av riociguat och PDE5-hämmare, inklusive tadalafil, är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Antihypertensiva läkemedel (inklusive kalciumkanalblockerare)

Samtidig administrering av doxazosin (4 och 8 mg dagligen) och tadalafil (5 mg daglig dos och 20 mg som engångsdos) ökar signifikant den blodtryckssänkande effekten av denna alfablockerare. Effekten varar i minst tolv timmar och kan vara symtomatisk och inkludera synkope. Denna kombination är därför inte rekommenderad.

I interaktionsstudier gjorda på ett begränsat antal friska frivilliga, rapporterades inte dessa effekter med alfuzosin eller tamsulosin.

Hos patienter som samtidigt får antihypertensiva läkemedel kan tadalafil 20 mg framkalla ett blodtrycksfall som (med undantag för doxazosin, se ovan) i allmänhet är litet och sannolikt inte av klinisk betydelse.

Alkohol

Alkoholkoncentrationer påverkades inte av samtidig administrering med tadalafil (10 mg eller 20 mg). Dessutom sågs inga förändringar i tadalafilkoncentrationer efter samtidigt intag av alkohol. Tadalafil (20 mg) ökade inte den genomsnittliga blodtryckssänkningen av alkohol (0,7 g/kg eller cirka 180 ml 40 % alkohol [vodka] hos en man på 80 kg), men hos några försökspersoner observerades postural yrsel och ortostatisk hypotoni. Patienter ska göras medvetna om dessa potentiella biverkningar. Tadalafil (10 mg) förstärkte inte effekten av alkohol vad gäller kognitiv funktion.

Prostacyklin och dess analoger, såsom epoprostenol eller iloprost

Effekt och säkerhet hos Yuvanci tillsammans med prostacyklin eller dess analoger har inte studerats i kontrollerade kliniska studier. Därför rekommenderas försiktighet vid samtidig administrering.

Behandlingar för erektil dysfunktion

Säkerhet och effekt av kombinationer av tadalafil och andra PDE5-hämmare eller andra behandlingar av erektil dysfunktion har inte studerats. Patienter ska informeras om att inte använda Yuvanci tillsammans med dessa läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Hos fertila kvinnor ska behandling med Yuvanci endast påbörjas då negativt graviditetstest erhållits, när rekommendationer om lämpliga preventivmedel har lämnats och ett tillförlitligt preventivmedel används (se avsnitt 4.3 och 4.4). Kvinnor ska inte bli gravida den första månaden efter utsättning av Yuvanci. Månatliga graviditetstester rekommenderas under behandlingen med Yuvanci för att möjliggöra tidig upptäckt av graviditet.

Yuvanci är kontraindicerat hos fertila kvinnor som inte använder tillförlitliga preventivmedel (se avsnitt 4.3).

Graviditet

Det finns inga data från användningen av Yuvanci hos gravida kvinnor.

Det finns inga data från användningen av macitentan hos gravida kvinnor. Data från djurstudier på macitentan har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är fortfarande okänd.

Det finns begränsad mängd data från användningen av tadalafil hos gravida kvinnor.

Yuvanci är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Amning

Det är okänt om aktiva substanser från Yuvanci utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att metaboliter från macitentan utsöndras i mjölk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas.

Yuvanci är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Manlig fertilitet

Utveckling av testikulär tubulär atrofi hos handjur observerades efter användning av macitentan (se avsnitt 5.3). Reducerat spermierantal har observerats hos patienter som tar ERA. Macitentan kan, liksom andra ERA, ha en negativ effekt på spermatogenesis hos män.

Två kliniska studier med tadalafil tydde inte på någon nedsatt fertilitet hos människor, även om en minskning av spermiekoncentrationen sågs hos några män.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yuvanci har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar kan dock förekomma (t.ex. huvudvärk och hypotoni) som kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8). Patienter ska vara medvetna om hur de reagerar på Yuvanci innan de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna (som förekom hos patienter som behandlades med Yuvanci) från den kombinerade dubbelblinda/öppna A DUE-studien var anemi/minskning av hemoglobin (22,2 %), ödem/vätskeretention (17,3 %) och huvudvärk (14,1 %). I denna studie var den vanligaste allvarliga biverkningen anemi (1,1 % eller 2 patienter), följt av hjärklappning, hypotoni, intermenstruell blödning, ödem/vätskeretention och influensa, som vardera rapporterades hos 1 patient (0,5 %).

Tabell över biverkningar

Säkerhetsprofilen som presenteras nedan är baserad på data för Yuvanci och den kända säkerhetsprofilen för de enskilda komponenterna macitentan och tadalafil.

Säkerhetsdata för Yuvanci erhöles från en dubbelblind, aktivt kontrollerad, klinisk fas 3-studie (A DUE) och en öppen förlängd studie med patienter med PAH. Det totala antalet patienter som fick Yuvanci var 185 patienter med en medianexponering för Yuvanci på 59,9 veckor.

Kända biverkningar av macitentan och tadalafil som inte har observerats i A DUE-studien ingår i tabell 1 baserat på förskrivningsinformationen för de enskilda komponenterna macitentan och tadalafil.

Biverkningarna presenteras enligt MedDRA-konventionen om klassificering av organsystem och frekvens. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$,

< 1/10), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar hos patienter med PAH som behandlats med Yuvanci, macitentan och/eller tadalafil

Organsystemklass	Biverkning(ar)	Frekvens ^a
Infektioner och infestationer	Bronkit ^b	Mycket vanliga
	Influensa	Vanliga
	Urinvägsinfektion	Vanliga
	Övre luftvägsinfektion	Vanliga
	Faryngit ^b	Vanliga
Blodet och lymfsystemet	Anemi/minskning av hemoglobin ^c	Mycket vanliga
	Leukopeni	Vanliga
	Trombocytopeni ^a	Vanliga
Immunsystemet	Överkänslighet ^a (inklusive klåda ^d)	Vanliga
	Angioödem ^a	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Synkope	Mycket vanliga
	Migrän ^a	Vanliga
	Anfall ^c	Mindre vanliga
	Övergående minnesförlust ^c	Mindre vanliga
	Stroke ^c (inklusive blödningar)	Ingen känd frekvens ^f
Ögon	Dimsyn	Vanliga
	Icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION) ^c	Ingen känd frekvens ^f
	Retinalkärlsockklusion ^c	Ingen känd frekvens ^f
	Synfälsdefekt ^c	Ingen känd frekvens ^f
	Central serös korioretinopati ^c	Ingen känd frekvens ^f
Öron och balansorgan	Tinnitus ^c	Mindre vanliga
	Plötslig hörselförlust ^c	Ingen känd frekvens ^f
Hjärtat	Hjärtklappning	Vanliga
	Takykardi ^a	Vanliga
	Plötslig hjärtdöd ^c	Mindre vanliga
	Hjärtinfarkt ^c	Ingen känd frekvens ^f
	Instabil angina pectoris ^c	Ingen känd frekvens ^f
	Ventrikelarytmi ^c	Ingen känd frekvens ^f
Blodkärl	Rodnad ^{a,g}	Mycket vanliga
	Hypotoni	Vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Nasofaryngit ^a (inklusive nästäppa, täppta bihålor och rinit)	Mycket vanliga
	Näsblödning	Vanliga
Magtarmkanalen	Illamående ^a	Mycket vanliga
	Dyspepsi ^a	Mycket vanliga
	Obehag i buken ^a	Mycket vanliga
	Buksmärta ^a	Mycket vanliga
	Kräkningar	Vanliga
	Gastroesofageal refluxsjukdom	Vanliga
Lever och gallvägar	Ökade transaminaser	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	Vanliga
	Urtikaria ^c	Mindre vanliga
	Hyperhidros ^c	Mindre vanliga
	Stevens-Johnsons syndrom ^c	Ingen känd frekvens ^f
	Exfoliativ dermatit ^c	Ingen känd frekvens ^f
	Myalgi ^a	Mycket vanliga

Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ryggsmärta ^a	Mycket vanliga
	Smärta i extremiteter ^a	Mycket vanliga
Njurar och urinvägar	Hematuri ^c	Mindre vanliga
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Ökad livmoderblödning ^h	Vanliga
	Priapism ^c	Mindre vanliga
	Penil hemoragi ^c	Mindre vanliga
	Hemosperm ^c	Mindre vanliga
	Långvariga erektioner ^c	Ingen känd frekvens ^f
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ödem ⁱ	Mycket vanliga
	Vätskeretention ⁱ	Mycket vanliga
	Svullet ansikte	Vanliga
	Bröstsmärtor	Vanliga

^a När samma biverkning har observerats för mer än ett läkemedel (dvs. macitentan, tadalafil och Yuvanci), visas den kategori som representerar den högsta frekvensen.

^b Ej observerat för Yuvanci i data från dubbelblinda studier, men rapporterat för macitentan som monoterapi.

^c Inkluderar anemi, järnbristanemi, anemi från kronisk sjukdom, sänkt hemoglobin, normokrom anemi, pancytopeni, blodförlustanemi och myelofibros.

^d Klåda observerades för macitentan med frekvensen "Mindre vanliga".

^e Ej observerat för Yuvanci i data från dubbelblinda studier, men rapporterat för tadalafil som monoterapi.

^f Händelser som inte rapporterats i registreringsstudier och som inte kan beräknas utifrån tillgängliga data. Biverkningarna har inkluderats i tabellen som ett resultat av data efter försäljning eller kliniska studiedata från användning av tadalafil vid behandling av erektil dysfunktion.

^g Inkluderar rodnad och värmevallning.

^h Inkluderar kraftiga menstruationsblödningar, intermenstruella blödningar, polymenorré och vaginal blödning. Frekvens baserad på exponering hos kvinnor.

ⁱ Inkluderar perifert ödem, perifer svullnad, generaliserat ödem, svullnad, benmärgsödem, vätskeretention, ledsvullnad, ödem, hypervolemi och perikardiell utgjutning.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypotoni

Hypotoni har associerats med användning av ERA, inklusive macitentan. Under den dubbelblinda perioden av A DUE-studien för Yuvanci till patienter med PAH var incidensen av hypotoni 7,5 % i Yuvanci-armen. Inga hypotonihändelser rapporterades i armarna för monoterapi med macitentan och tadalafil. Incidensen av hypotoni för Yuvanci i den kombinerade dubbelblinda/öppna studien var 6,5 %.

I SERAPHIN, en dubbelblind långtidsstudie på macitentan hos patienter med PAH, rapporterades hypotoni för 7,0 % och 4,4 % av patienterna som fick macitentan 10 mg i monoterapi respektive placebo-armarna.

Ödem/vätskeretention

Ödem/vätskeretention har förknippats med användning av ERA inklusive macitentan. Under den dubbelblinda perioden av A DUE-studien för Yuvanci till patienter med PAH var incidensen av ödem/vätskeretention 20,6 %, 14,3 % och 15,9 % i Yuvanci-, macitentan- respektive tadalafil-armarna. Förekomsten av ödem/vätskeretention för Yuvanci i den kombinerade dubbelblinda/öppna fasen var 17,3 %.

I SERAPHIN var incidensen av ödebiverkningar i armarna för monoterapi med macitentan 10 mg och placebobehandling 21,9 % respektive 20,5 %.

Laboratorieavvikelser

Leveraminotransferaser

Under den dubbelblinda perioden av A DUE-studien med Yuvanci hos patienter med PAH var incidensen av förhöjt aminotransferas $\geq 3 \times \text{ULN}$ 1,0 % och 4,5 % i Yuvanci- respektive

tadalafilarmarna. Ingen förhöjning av aminotransferas $\geq 3 \times \text{ULN}$ rapporterades i macitentan-armen. Incidensen av förhöjda aminotransferaser $\geq 3 \times \text{ULN}$ var 3,4 % och incidensen av förhöjda aminotransferaser $\geq 8 \times \text{ULN}$ var 1,1 % för Yuvanci i den kombinerade dubbelblinda/öppna fasen.

I SERAPHIN var incidensen av aminotransferashöjningar (ALAT/ASAT) $> 3 \times \text{ULN}$ 3,4 % vid monoterapi med macitentan 10 mg och 4,5 % för placebo. Förhöjningar $> 5 \times \text{ULN}$ inträffade hos 2,5 % av patienterna som fick macitentan 10 mg i monoterapi jämfört med 2 % av patienterna som fick placebo.

Minskning av hemoglobin och anemi

Under den dubbelblinda perioden av A DUE-studien för Yuvanci på patienter med PAH var incidensen av anemi 18,7 %, 2,9 % och 2,3 % i Yuvanci-, macitentan- respektive tadalafil-armarna. Den genomsnittliga minskningen från baslinjen av hemoglobinkoncentrationen vid vecka 16 var större för Yuvanci jämfört med macitentan och tadalafil: 1,39 g/dl (0,87 mmol/l), 0,68 g/dl (0,42 mmol/l) och 0,08 g/dl (0,05 mmol/l) i Yuvanci-, macitentan- respektive tadalafil-armarna. I den kombinerade dubbelblinda/öppna fasen av studien förknippades behandling med Yuvanci med en minskning av den genomsnittliga hemoglobinkoncentrationen på 0,95 g/dl (0,59 mmol/l) från baslinjen till vecka 47 (106 patienter).

I SERAPHIN var monoterapi med macitentan 10 mg förknippad med en genomsnittlig minskning av hemoglobin på 1 g/dl (0,69 mmol/l) jämfört med placebo.

Vita blodkroppar

I den dubbelblinda perioden av A DUE-studien med Yuvanci på patienter med PAH var den genomsnittliga minskningen av leukocyterna från baslinjen vid vecka 16 större hos Yuvanci jämfört med macitentan och tadalafil: $1,4 \times 10^9/\text{l}$ i Yuvanci-armen och $0,5 \times 10^9/\text{l}$ i macitentan- och tadalafil-armarna. I den kombinerade dubbelblinda/öppna fasen av studien förknippades behandling med Yuvanci med en minskning av det genomsnittliga antalet leukocyter med $1,2 \times 10^9/\text{l}$ från baslinjen till vecka 47 (106 patienter).

I SERAPHIN var monoterapi med macitentan 10 mg förknippad med en minskning av det genomsnittliga leukocyttantalet från baslinjen på $0,7 \times 10^9/\text{l}$ jämfört med ingen förändring hos placebobebehandlade patienter.

Trombocyter

I den dubbelblinda perioden av A DUE-studien med Yuvanci på patienter med PAH var den genomsnittliga minskningen av trombocyterna från baslinjen vid vecka 16 i Yuvanci-armen $16,2 \times 10^9/\text{l}$ jämfört med $19,3 \times 10^9/\text{l}$ och $5,6 \times 10^9/\text{l}$ i macitentan- respektive tadalafil-armarna. I den kombinerade dubbelblinda/öppna fasen av studien förknippades behandling med Yuvanci med en minskning av det genomsnittliga antalet trombocyter med $16,6 \times 10^9/\text{l}$ från baslinjen till vecka 47 (104 patienter).

I SERAPHIN var monoterapi med macitentan 10 mg förknippad med en minskning av det genomsnittliga trombocytantalet på $17 \times 10^9/\text{l}$ jämfört med en genomsnittlig minskning på $11 \times 10^9/\text{l}$ hos placebobebehandlade patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Macitentan har administrerats som en engångsdos på upp till 600 mg till friska försökspersoner. Biverkningar som huvudvärk, illamående och kräkningar observerades. Tadalafil har administrerats som en engångsdos på upp till 500 mg till friska försökspersoner. Biverkningarna liknade de som ses

vid lägre doser. Baserat på data från varje komponent är det osannolikt att dialys är effektivt. I händelse av överdosering måste understödande rutinåtgärder vidtas efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: anti-hypertensiva medel, anti-hypertensiva medel för pulmonell arteriell hypertension, ATC-kod: C02KX54.

Verkningsmekanism

Yuvanci är en kombinationsbehandling med en tablett som innehåller två orala komponenter med olika verkningsmekanismer för att förbättra pulmonell arteriell hypertension: macitentan, en endotelinreceptorantagonist (ERA) och tadalafil, en fosfodiesteras 5-hämmare (PDE5i).

Macitentan är en oralt aktiv potent endotelinreceptorantagonist med verkan på både ET_A- och ET_B-receptorer och ungefär 100 gånger mer selektiv för ET_A jämfört med ET_B *in vitro*. Macitentan uppvisar hög affinitet och ihållande bindning till ET-receptorerna i glatta muskelceller i lungartärerna hos människa. ET-1 och dess receptorer (ET_A och ET_B) förmedlar en mängd olika effekter såsom vasokonstriktion, fibros, proliferation, hypertrofi och inflammation. Vid sjukdomstillstånd som PAH är det lokala ET-systemet uppreglerat och involverat i vaskulär hypertrofi och organskador.

Tadalafil är en potent och selektiv hämmare av PDE5, enzymet som ansvarar för nedbrytningen av cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP). Pulmonell arteriell hypertension är associerad med försämrad frisättning av kväveoxid av det vaskulära endotelet och en åtföljande minskning av cGMP-koncentrationer i den pulmonära vaskulära glatta muskulaturen. PDE5 är det dominerande fosfodiesteraset i lungkärlväggarnas muskulatur. Tadalafils hämning av PDE5 ökar koncentrationerna av cGMP, vilket resulterar i avslappning av den pulmonära vaskulära glatta muskelcellen och vasodilatation av den pulmonella vaskulära bädden.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av Yuvanci har visats i en multinationell, dubbelblind, adaptiv, randomiserad, aktivt kontrollerad, parallellgruppsstudie (A DUE) på flera center som genomfördes på 187 patienter med PAH (WHO FC II–III). Studien hade utformats för att jämföra effekt och säkerhet för Yuvanci med macitentan eller tadalafil som monoterapi. Patienter med pulmonell vaskulär resistans (PVR) på minst $240 \text{ dyn} \times \text{s/cm}^5$ randomiserades till att få Yuvanci (macitentan 10 mg och tadalafil 40 mg) (n = 108), 10 mg macitentan i monoterapi (n = 35) eller 40 mg tadalafil i monoterapi (n = 44), en gång dagligen.

Patienter som inte fick en terapeutisk dos av PDE5i vid baslinjen, fick en 1-veckas titreringsperiod med macitentan 10 mg och tadalafil 20 mg.

Patienter som fick behandling under den dubbelblinda behandlingsperioden (n = 186) var antingen behandlingsnaiva (52,7 %) för någon PAH-specifik monoterapi eller fick en ERA (17,2 %) eller en PDE5i (30,1 %). De inkluderade patienterna hade idiopatisk PAH (50,5 %), ärftlig PAH (4,8 %), PAH associerad med bindvävssjukdom (34,9 %) eller PAH associerad med medfödd hjärtsjukdom (3,2 %). Medelåldern var 50,2 år (intervall 18–80), 20,4 % av patienterna var ≥ 65 år gamla, 22 % var män och 61,8 % var vita. Vid tidpunkten för inskrivningen tillhörde 51,1 % av patienterna WHO FC II och 48,9 % tillhörde WHO FC III.

Studiens primära effektmått var förändring i PVR uttryckt som förhållandet mellan vecka 16 och baslinjen hos patienter med PAH, för jämförelsen av Yuvanci och de individuella monoterapierna.

Det viktigaste sekundära effektmåttet var förändring i genomsnittligt 6-minuters gångtest (6MWD) från baslinjen till 16 veckors behandling hos patienter med PAH, för jämförelsen av Yuvanci och de individuella monoterapierna.

Hemodynamik

Behandling med Yuvanci resulterade i en statistiskt signifikant effekt på 0,71 (95 % KI 0,61, 0,82, $p < 0,0001$) vilket motsvarar en minskning på 29 % av PVR jämfört med macitentan, och på 0,72 (95 % KI 0,64, 0,80, $p < 0,0001$) vilket motsvarar en minskning på 28 % av PVR jämfört med tadalafil (tabell 2). Konsekvent effekt av Yuvanci på det primära effektmåttet sågs för undergrupperna ålder, kön, etnicitet och WHO FC vid baslinjen. Dessutom observerades konsekvent effekt hos patienter som antingen var behandlingsnaiva eller som tidigare exponerats för en ERA eller PDE5i.

Tabell 2: Förändring i PVR från baslinjen till vecka 16 av behandlingen

	Behandlingsnaiva och tidigare ERA-behandling		Behandlingsnaiva och tidigare PDE5i-behandling	
	Macitentan (n = 35)	Yuvanci (n = 70)	Tadalafil (n = 44)	Yuvanci (n = 86)
Genomsnittlig PVR vid baslinjen (95 % KI)	816 (683; 949)	834 (687; 982)	802 (639; 965)	885 (749; 1 020)
Minskning av genomsnittlig PVR vid vecka 16 (dyn × s/cm ⁵) (95 % KI)	-162 (-242; -82)	-371 (-471; -270)	-181 (-251; -111)	-385 (-468; -301)
Geometrisk genomsnittlig PVR (vecka 16/baslinje) (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 medelvärdeskvoter (95 % KI)		0,71 (0,61; 0,82)		0,72 (0,64; 0,80)
2-sidigt p-värde		< 0,0001		< 0,0001

PVR = pulmonell vaskulär resistans; KI=konfidensintervall; n=antal patienter.

Arbetskapacitet

En numerisk ökning av 6MWD med Yuvanci jämfört med antingen macitentan eller tadalafil observerades (tabell 3).

Tabell 3: Förändring av genomsnittligt 6MWD från baslinjen till vecka 16 av behandlingen

	Behandlingsnaiva och tidigare ERA-behandling		Behandlingsnaiva och tidigare PDE5i-behandling	
	Macitentan (n = 35)	Yuvanci (n = 70)	Tadalafil (n = 44)	Yuvanci (n = 86)
Genomsnitt vid baslinjen (95 % KI)	347 (318; 377)	354 (330; 379)	362 (341; 383)	351 (330; 372)
Förändring från baslinjen vid vecka 16 (m) i genomsnitt (95 % KI)	39 (15; 62)	53 (32; 74)	16 (3; 29)	43 (27; 60)
Genomsnittliga skillnader (95 % KI)		16 (-17; 49)		25 (-0,9; 52)
2-sidigt p-värde		0,38		0,06

KI = konfidensintervall; 6MWD = 6-minuters promenadavstånd; n = antal patienter

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Yuvanci för alla grupper av den pediatrika populationen för PAH (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Biotillgängligheten för macitentan och tadalafil administrerade som Yuvanci var jämförbar med när macitentan 10 mg och tadalafil 40 mg administrerades samtidigt separat. Bioekvivalens fastställdes efter administrering av engångsdos till friska försökspersoner. Bioekvivalens för Yuvanci (10 mg macitentan/20 mg tadalafil) fastställdes också för de individuella komponenterna 10 mg macitentan och 20 mg tadalafil.

Absorption

När en tablett Yuvanci (10 mg macitentan/40 mg tadalafil) administrerades till friska försökspersoner tillsammans med en måltid med hög fetthalt observerades ingen effekt av maten på macitentas farmakokinetik och AUC för tadalafil förblev oförändrad, medan C_{max} ökade med 45 %. Denna ökning av C_{max} för tadalafil anses inte vara kliniskt signifikant.

Inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för macitentan 10 mg och tadalafil 20 mg observerades efter administrering av en tablett Yuvanci (macitentan 10 mg och tadalafil 20 mg) till friska försökspersoner efter en kaloririk måltid med hög fetthalt.

Macitentan

Maximala plasmakoncentrationer av macitentan uppnås cirka 9 timmar efter administrering.

Tadalafil

Tadalafil absorberas snabbt efter oral administrering och den genomsnittliga maximala observerade plasmakoncentrationen (C_{max}) uppnås efter en mediantid på cirka 2 timmar efter intag. Absolut biotillgänglighet för tadalafil efter oral dosering har inte fastställts.

Distribution

Macitentan

Macitentan och dess aktiva metabolit binds i hög grad till plasmaproteiner (> 99 %), främst till albumin och i mindre utsträckning till alfa-1-glykoproteinsyra. Macitentan och dess aktiva metabolit ACT-132577 distribueras väl i vävnader, vilket visas av den skenbara distributionsvolymen (V_{ss}/F) på cirka 50 l för macitentan och 40 l för ACT-132577.

Tadalafil

Den genomsnittliga distributionsvolymen är cirka 77 l, vilket indikerar att tadalafil distribueras i vävnader. Vid terapeutiska koncentrationer är 94 % av tadalafil bundet till proteiner i plasma.

Proteinbindningen påverkas inte av nedsatt njurfunktion.

Mindre än 0,0005 % av den administrerade dosen förekom i sperma från friska försökspersoner.

Metabolism

Macitentan

Macitentan har fyra primära metaboliseringsvägar. Oxidativ depropylering av sulfamiden resulterar i en farmakologiskt aktiv metabolit. Denna reaktion är avhängig cytokrom P450-systemet (CYP), främst CYP3A4 (cirka 99 %) med ett mindre bidrag av CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19. Den aktiva

metaboliten cirkulerar i human plasma och kan bidra till den farmakologiska effekten. Övriga metaboliseringsvägar resulterar i produkter utan farmakologisk aktivitet. För dessa vägar spelar CYP2C9 en dominerande roll med mindre bidrag från CYP2C8, CYP2C19 och CYP3A4.

Tadalafil

Tadalafil metaboliseras huvudsakligen av isoformen CYP3A4. Den viktigaste metaboliten i cirkulationen är metylkatekolglukuronid. Denna metabolit är minst 13 000 gånger mindre potent än tadalafil för PDE5. Följaktligen förväntas den inte vara kliniskt aktiv vid observerade metabolitkoncentrationer.

Eliminering

Macitentan

Plasmakoncentrationerna av macitentan och dess aktiva metabolit minskar långsamt, med en skenbar eliminationshalveringstid på cirka 16 timmar respektive 48 timmar. Macitentan utsöndras först efter omfattande metabolism. Utsöndring sker främst via urinen som står för cirka 50 % av dosen.

Tadalafil

Medelvärde för oral clearance av tadalafil är 3,4 l/h och medelvärdet för halveringstiden är 24 timmar hos friska försökspersoner.

Tadalafil utsöndras till övervägande del som inaktiva metaboliter, huvudsakligen i feces (cirka 61 % av dosen) och i mindre utsträckning i urinen (cirka 36 % av dosen).

Linjäritet/icke-linjäritet

Macitentan

Efter upprepad administrering är farmakokinetiken för macitentan dosproportionell upp till och med 30 mg.

Tadalafil

Över ett dosintervall på 2,5 till 20 mg ökar tadalafilexponeringen (AUC) proportionellt med dosen hos friska försökspersoner. Mellan 20 mg till 40 mg observeras en mindre uttalad proportionell ökning av exponeringen. Vid dosering av tadalafil 20 mg och 40 mg en gång dagligen, uppnås plasmakoncentrationer vid steady-state inom 5 dagar och exponeringen är ungefär 1,5 gånger så stor efter en engångsdos.

Farmakokinetiska interaktionsstudier

I kliniska doser har macitentan och tadalafil ingen känd effekt på CYP450-isoformer eller -transportörer.

Macitentan eller tadalafil som substrat för läkemedelstransportörer

Macitentan är inte ett substrat för P-gp/MDR-1. Macitentan och dess aktiva metabolit är inte relevanta substrat för OATP1B1 och OATP1B3 utan går in i levern genom passiv diffusion. Tadalafil är ett substrat för P-gp.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för Yuvanci har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Exponeringen för macitentan och dess aktiva metabolit ökade 1,3 respektive 1,6 gånger hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion. Denna ökning anses inte vara kliniskt relevant för monoterapi med macitentan.

I kliniska farmakologiska studier med tadalafil i endos (5 till 20 mg), skedde en ungefärlig fördubbling av tadalafil exponeringen (AUC) hos patienter med mild (kreatininclearance 51 till 80 ml/min) eller måttligt (kreatininclearance 31 till 50 ml/min) nedsatt njurfunktion och hos patienter i dialys med njursjukdom i slutstadiet. Hos hemodialyspatienter var $C_{\max}$ 41 % högre än det som observerades hos friska försökspersoner. Hemodialys bidrar försumbart till eliminering av tadalafil.

Yuvanci rekommenderas inte till patienter som genomgår dialys eller till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) på grund av ökad exponering för tadalafil (AUC), bristande klinisk erfarenhet och bristande förmåga att påverka clearance genom dialys (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för Yuvanci har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Exponeringen för macitentan minskade med 21 % hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion, med 34 % hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och med 6 % hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. För den aktiva metaboliten var motsvarande siffror 20 %, 25 % och 25 %. Denna minskning anses inte vara kliniskt relevant för monoterapi med macitentan.

Tadalafil exponeringen (AUC) hos patienter med milt och måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B) är jämförbar med exponeringen hos friska försökspersoner när en dos på 10 mg administreras. Det finns begränsade kliniska säkerhetsdata för tadalafil hos patienter med allvarlig leverinsufficiens (Child-Pugh klass C). Det finns inga tillgängliga data rörande administrering av tadalafil en gång dagligen till patienter med nedsatt leverfunktion.

Patienter med PAH

Exponeringen för macitentan och dess aktiva metabolit hos patienter med PAH var cirka 1,2 gånger respektive 1,3 gånger högre än hos friska försökspersoner.

Exponeringen för tadalafil hos patienter med PAH var 1,3 gånger högre än hos friska försökspersoner. Dessa skillnader anses inte vara kliniskt relevanta.

Inga kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för macitentan och tadalafil har observerats hos äldre eller till följd av etnicitet eller kön.

Inga kliniskt relevanta effekter på tadafilens farmakokinetik har observerats hos patienter med diabetes.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier med Yuvanci har inte utförts. Gångse toxikologiska data är baserade på fynd i studier där macitentan respektive tadalafil har använts individuellt.

Macitentan

Förtjockad intima i kransartärerna observerades efter 4 till 39 veckors behandling vid en exponering som var 17 gånger högre än exponeringen hos människa. På grund av artspecifik känslighet och på grund av säkerhetsmarginalen anses detta fynd inte vara relevant för människa.

Macitentan var inte gentoxiskt i standardanalyser *in vitro* och *in vivo*. Macitentan var inte fototoxiskt *in vivo* efter en enkeldos vid exponeringar på upp till 24 gånger exponeringen hos människa. Karcinogenicitetsstudier som pågick i 2 år visade inte någon karcinogen potential vid exponeringar hos råtta och mus som var 18 respektive 116 gånger exponeringen hos människa.

Tubulär dilatation i testis observerades vid långtidsstudier av toxicitet hos hanråtta och hanhund med säkerhetsmarginaler på 11,6 respektive 5,8. Tubulär dilatation var helt reversibel. Efter 2 års behandling sågs tubulär atrofi i testis vid en exponering som var 4 gånger högre hos råtta än hos människa. Hypospermatogenes observerades vid en livslång karcinogenicitetsstudie hos råttor och toxicitetsstudier med upprepade doser hos hundar vid exponeringar med säkerhetsmarginaler på 9,7 hos råttor och 23 hos hundar. Säkerhetsmarginalerna för fertilitet hos råtta var 18 för hanar och 44 för honor.

Macitentan var teratogent hos kanin och råtta i samtliga undersökta doser. Hos båda arterna fann man kardiovaskulära missbildningar och missbildningar i underkäken (fusion av underkäksbågen).

Administrering av macitentan till honråttor från sen dräktighet och under laktationsperioden med exponeringar hos moderdjuret motsvarande 5 gånger exponeringen hos människa, orsakade minskad överlevnad för ungarna och försämrade reproduktionsförmåga hos avkomman, som exponerades för macitentan under senare delen i fosterlivet och via mjölken under digivningsperioden.

Behandling av unga råttor från dag 4 till dag 114 efter födelsen resulterade i långsammare ökning av kroppsvikten som i sin tur fick sekundära effekter på utvecklingen (lätt försenad testikelnervvandring, reversibel förkortning av långa rörben, förlängd östrogencykel). En lätt ökning av förluster före och efter implantation, minskat genomsnittligt antal ungar, samt minskad testikel- och bitestikelvikt, sågs vid exponeringar som var 7 gånger högre än exponeringen hos människa. Tubulär atrofi i testis och effekter på reproduktionsvariabler och spermimorfologi noterades vid exponeringar som var 3,8 gånger högre än den hos människa.

Tadalafil

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Hydroxipropylcellulosa
Hydroxipropylcellulosa, lågsubstituerad (E463a)
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat (E470b)
Mikrokristallin cellulosa (E460i)
Polysorbat 80 (E433)
Povidon (E1201)
Natriumstärkelseglykolat
Natriumlaurilsulfat

Yuvanci 10 mg/20 mg filmdragering

Hypromellos
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

Laktosmonohydrat
Talk (E553b)
Titandioxid (E171)
Triacetin (E1518)

Yuvanci 10 mg/40 mg filmdragering

Hypromellos
Laktosmonohydrat
Talk (E553b)
Titandioxid (E171)
Triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Yuvanci 10 mg/20 mg filmdragerade tabletter

30 × 1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister av aluminium med integrerat torkmedel. Ytan som är i kontakt med produkten är ett polyetenskikt utan torkmedel.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmdragerade tabletter

30 × 1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister av aluminium med integrerat torkmedel. Ytan som är i kontakt med produkten är ett polyetenskikt utan torkmedel.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: XXXX

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska se till att alla patienter som förväntas använda Yuvanci i varje medlemsstat där Yuvanci marknadsförs förses med följande utbildningsmaterial:

- Patientkort.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Yuvanci 10 mg/20 mg filmdragerade tabletter
macitentan/tadalafil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg macitentan och 20 mg tadalafil.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett
30 × 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1859/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Yuvanci 10 mg/20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Yuvanci 10 mg/20 mg filmdragerade tabletter
macitentan/tadalafil

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag Int

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Yuvanci 10 mg/40 mg filmdragerade tabletter
macitentan/tadalafil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg macitentan och 40 mg tadalafil.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett
30 × 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ska sväljas.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1859/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Yuvanci 10 mg/40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Yuvanci 10 mg/40 mg filmdragerade tabletter
macitentan/tadalafil

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag Int

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Patientkort

Sida 1

För behandling av pulmonell arteriell hypertension (högt blodtryck i lungorna)

Det här kortet innehåller viktig säkerhetsinformation som du behöver känna till när du behandlas med Yuvanci. Bär alltid med dig det här kortet och visa det för alla läkare som är involverade i din vård.

Yuvanci® 10 mg/20 mg
Yuvanci® 10 mg/40 mg
macitentan/tadalafil
filmdragerade tabletter

SV

Sida 2

Det är viktigt att du omedelbart rapporterar graviditet eller eventuella biverkningar som kan uppstå under behandling med Yuvanci till din förskrivande läkare.

Vårdinrättning

Namn på förskrivande läkare:

Telefonnummer till förskrivande läkare:

Sida 3

Graviditet

Yuvanci kan skada utvecklingen av fostret. Därför ska du inte ta Yuvanci om du är gravid och du ska heller inte bli gravid medan du tar Yuvanci. Dessutom, om du har pulmonell arteriell hypertension, kan en graviditet allvarligt försämra dina sjukdomssymtom.

Sida 4

Preventivmedel

Du måste använda ett tillförlitligt preventivmedel medan du tar Yuvanci. Tala med din läkare om du har frågor om detta.

Du måste göra ett graviditetstest innan du börjar ta Yuvanci och varje månad under behandlingen, även om du tror att du inte är gravid.

Sida 5

Liksom andra läkemedel i denna grupp kan Yuvanci påverka levern. Din läkaren kommer att ta blodprover innan du påbörjar behandling med Yuvanci och under behandlingen, för att kontrollera om din leverfunktion är normal.

Tecken på att din lever kanske inte fungerar normalt kan vara:

- illamående (önskan att kräkas)
- kräkningar
- feber (hög temperatur)
- mag-/buksmärta
- gulsot (gulfärgning av huden och ögonvitor)
- mörkfärgad urin
- kliande hud
- dvalliknande tillstånd eller trötthet (ovanlig trötthet eller utmattning)
- influensaliknande syndrom (led- och muskelsmärter med feber)

Sida 6

Om du märker något av dessa tecken ska du omedelbart tala om detta för din läkare. Om du har frågor om din behandling, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Yuvanci 10 mg/20 mg filmdragerade tabletter

Yuvanci 10 mg/40 mg filmdragerade tabletter

macitentan/tadalafil

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Yuvanci är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Yuvanci
3. Hur du tar Yuvanci
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Yuvanci ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Yuvanci är och vad det används för

Yuvanci innehåller två aktiva substanser, macitentan och tadalafil. Macitentan tillhör en klass av läkemedel som kallas endotelinreceptorantagonister (ERA). Tadalafil tillhör en klass av läkemedel som kallas fosfodiesteras typ 5-hämmare (PDE5i).

Yuvanci används hos vuxna för långtidsbehandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) av Världshälsoorganisationens (WHO) funktionsklass II eller funktionsklass III. Det används som ett alternativ till att ta både macitentan och tadalafil som enskilda tabletter.

PAH är högt blodtryck i blodkärlen som transporterar blod från hjärtat till lungorna (lungartärerna). Hos personer med PAH blir dessa artärer trängre och hjärtat måste arbeta hårdare för att pumpa blod genom dem. Detta gör att man känner sig trött, yr och andfädd. Funktionsklassen återspeglar sjukdomens svårighetsgrad: patienter med PAH i funktionsklass II har en lätt begränsning av den fysiska aktiviteten och de med funktionsklass III har en markant begränsning av den fysiska aktiviteten.

Yuvanci vidgar lungartärerna och gör det lättare för hjärtat att pumpa blod genom dem. Detta sänker blodtrycket i lungartärerna, lindrar symtomen och ger en förbättrad förmåga att utföra fysisk aktivitet och förbättrar sjukdomsförloppet.

2. Vad du behöver veta innan du tar Yuvanci

Ta inte Yuvanci:

- om du är allergisk mot macitentan, tadalafil eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har haft en hjärtattack inom de senaste 90 dagarna.
- om du är gravid eller om du skulle kunna bli gravid på grund av att du inte använder ett tillförlitligt preventivmedel. Se avsnitt 2 "Graviditet och amning".
- om du ammar. Se avsnitt 2 "Graviditet och amning".

- om du har en allvarlig leversjukdom eller mycket höga nivåer av leverenzymmer i blodet. Tala med läkare, som avgör om detta läkemedel är lämpligt för dig.
- om du har mycket lågt blodtryck (90/50 mmHg).
- om du tar nitrater eller riociguat. Se avsnitt 2 "Andra läkemedel och Yuvanci".
- om du någonsin haft icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION, ett tillstånd som även beskrivs som "stroke i ögat"), synförlust på grund av minskat blodflöde till ögat.

Om något av detta gäller dig, **berätta för läkaren.**

Varningar och försiktighet

Du kommer att behöva ta laboratorietester innan du använder Yuvanci och under behandlingen, enligt läkares anvisningar:

Om du är en kvinna som kan bli gravid kommer läkaren att be dig göra ett graviditetstest innan du börjar med Yuvanci och regelbundet (en gång i månaden) under behandlingen. Se avsnitt 2 "Graviditet och amning".

Läkaren kommer att ta blodprov för att testa:

- om din lever fungerar som den ska
- om du har anemi (minskat antal röda blodkroppar)

Yuvanci kan orsaka höjning av leverenzymmer (proteiner), vilket kan vara ett tecken på att din lever inte fungerar som den ska. Andra tecken på att din lever kanske inte fungerar som den ska inkluderar följande symtom:

- illamående (önskan att kräkas)
- kräkningar
- feber
- mag-/buksmärta
- gulfärgning av hud och ögonvitor (gulsot)
- mörkfärgad urin
- kliande hud
- ovanlig trötthet eller utmattning (dvalliknande tillstånd eller trötthet)
- influensaliknande symtom (led- och muskelsmärter med feber)

Om du märker något av dessa symtom under behandling med Yuvanci, **berätta omedelbart för läkaren.**

Yuvanci kan orsaka anemi (lågt antal röda blodkroppar). Om du får något av följande, som kan vara symtom på anemi, **berätta för läkaren:**

- yrsel
- trötthet
- allmän sjukdomskänsla
- svaghet
- snabb puls
- hjärtklappning (kraftiga hjärtslag som kan vara snabba eller oregelbundna)
- blekhet

Innan du tar tabletterna, berätta omedelbart för läkaren om du har

- andra kardiovaskulära (som har att göra med hjärtat och blodkärlen) tillstånd än din pulmonella hypertension, inklusive:
 - aorta- och mitralisklaffsjukdom (problem med klaffarna i hjärtat som kan påverka blodflödet)
 - perikardiell förträngning (ett tillstånd där perikardiet, säcken runt hjärtat, blir trångt, vilket påverkar hjärtats förmåga att fungera korrekt)

- restriktiv eller kongestiv kardiomyopati (ett tillstånd där hjärtmuskeln blir stel eller svag, vilket leder till problem med att pumpa blod effektivt)
- vänsterkammardysfunktion (ett tillstånd där hjärtats vänstra sida har svårt att pumpa blod effektivt till resten av kroppen)
- arytmier (onormal hjärtrytm)
- kranskärslssjukdom (hjärtsjukdom som orsakas av förträngning eller blockering av blodkärl som försörjer hjärtmuskeln)
- okontrollerad hypertoni (høgt blodtryck som inte kontrolleras på ett lämpligt sätt)
- problem med blodtrycket, t.ex. kraftigt blodtrycksfall när du står upp eller när blodtrycket är konstant lägre än normalt
- en ärftlig sjukdom som orsakar skador på näthinnan (det ljuskänsliga membranet längst bak i ögat)
- allvarliga leverproblem
- allvarliga njurproblem

Om du har njurproblem, tala med läkaren innan du använder Yuvanci. Du kan löpa ökad risk för lågt blodtryck och anemi (blodbrist) under behandlingen med Yuvanci.

Hos patienter med venös ocklusiv lungsjukdom (obstruktion av lungans vener) kan användning av läkemedel för behandling av PAH, inklusive Yuvanci, leda till lungödem (ansamling av vätska i lungorna). **Berätta för läkaren omedelbart** om du har tecken på lungödem när du använder Yuvanci, såsom

- plötslig, kraftig ökning av andfåddhet och syrebrist
- hosta
- trötthet efter ansträngning
- svårt att andas när du ligger ner

Innan du tar Yuvanci, **berätta för läkaren** om du har någon deformation av penis, såsom:

- vinkling, ett tillstånd där penis blir krökt, eventuellt på grund av kavernal fibros (ärrbildning i vissa vävnader i penis).
- Peyronies sjukdom, ett tillstånd hos vuxna män som innebär att de har en "plack" av ärrvävnad som kan kännas och att deras penis kröker sig.
- eller ett tillstånd som kan göra dig benägen att utveckla priapism (en förlängd och smärtsam erektion som kan uppstå utan sexuell stimulering) såsom onormala röda blodkroppar (sicklecellanemi), cancer i benmärgen (multipelt myelom) eller cancer i blodkropparna (leukemi).

Om du under behandlingen med Yuvanci får en erektion som varar i 4 timmar eller mer **ska du omedelbart söka medicinsk hjälp**.

Synfel och plötslig synförlust har inträffat vid användning av tadalafil och PDE5-hämmare. Om du upplever plötslig synförsämring eller synförlust eller om din syn blir förvrängd eller suddig under behandlingen ska du sluta ta Yuvanci och **kontakta läkare omedelbart**.

Hörselnedsättning eller plötslig hörsselförlust har noterats hos vissa patienter som tar tadalafil. Även om det inte är känt om händelsen är direkt relaterad till tadalafil ska du, om du upplever hörselnedsättning eller plötslig hörsselförlust, **kontakta läkaren omedelbart**.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 år eftersom Yuvanci inte har prövats på barn.

Andra läkemedel och Yuvanci

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Ta inte Yuvanci om du tar något av följande läkemedel:

- riociguat (ett läkemedel som används för att behandla PAH och kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension)
- nitrater som nitroglycerin, isosorbid och amylnitrat (mot bröstsmärtor)

Tala med läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel såsom:

Läkemedel som kan minska effekten av Yuvanci genom att minska mängden av Yuvanci i blodet, såsom:

- johannesört (ett traditionellt växtbaserat läkemedel som används för att behandla lätt nedstämdhet)
- fenytoin eller karbamazepin (läkemedel som används för att behandla epilepsi)
- rifampicin (antibiotika som används vid behandling av infektioner)

Läkemedel som kan öka risken för biverkningar, såsom:

- klaritromycin, telitromycin, ciprofloxacin, erytromycin (antibiotika som används vid behandling av infektioner)
- ritonavir, sakvinavir (som används för att behandla hiv-infektioner)
- doxazosin (som används för att behandla högt blodtryck eller prostataproblem)
- nefazodon (som används för att behandla depression)
- ketokonazol (förutom när det används i schampo), flukonazol, itrakonazol, mikonazol, vorikonazol (läkemedel som används mot svampinfektioner)
- amiodaron (används för att kontrollera hjärtrytmen)
- ciklosporin (används för att förhindra organavstötning efter transplantation), diltiazem, verapamil (för att behandla högt blodtryck eller specifika hjärtproblem)
- prostacyclin och liknande läkemedel, såsom epoprostenol och iloprost (används för att behandla PAH, ärr i lungorna och åderförkalkning)

Yuvanci med mat och alkohol

Om du tar piperin som kosttillskott kan detta förändra hur kroppen reagerar på vissa läkemedel, inklusive Yuvanci. Tala med läkare eller apotekspersonal detta gäller dig.

Att dricka alkohol kan tillfälligt sänka ditt blodtryck. Om du har tagit eller planerar att ta Yuvanci ska du undvika att dricka för mycket (över 5 enheter alkohol) eftersom detta kan öka risken för yrsel när du ställer dig upp.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Yuvanci ska inte tas under graviditet eftersom det kan skada det ofödda barnet. Se avsnitt 2 "Ta inte Yuvanci om du".

- Om det är möjligt att du kan bli gravid ska du använda en pålitlig form av preventivmedel medan du tar Yuvanci. Tala med läkare om preventivmedel.
- Ta inte Yuvanci om du är gravid eller planerar att bli gravid.
- Om du blir gravid eller tror att du kan vara gravid medan du tar Yuvanci, eller strax efter att du slutat ta Yuvanci (upp till 1 månad), **ska du kontakta läkare omedelbart.**

Om du är en kvinna som kan bli gravid kommer läkaren att be dig göra ett graviditetstest innan du börjar ta Yuvanci och göra testet regelbundet (en gång i månaden) medan du tar Yuvanci.

Det är inte känt om Yuvanci överförs till bröstmjölk. Amma inte medan du tar Yuvanci. Tala med läkaren om du planerar att amma. Se avsnitt 2 "Ta inte Yuvanci om du".

Fertilitet

Yuvanci kan orsaka minskat antal spermier hos män. Tala med läkaren om du planerar att skaffa barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Yuvanci kan orsaka biverkningar som huvudvärk och lågt blodtryck (anges i avsnitt 4) och symtomen på pulmonell arteriell hypertension kan också göra dig mindre körduglig. Kontrollera noga hur du reagerar på Yuvanci innan du framför fordon eller använder maskiner.

Yuvanci innehåller laktosmonohydrat och natrium

- Yuvanci innehåller laktosmonohydrat. Om du har fått veta av läkare att du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.
- Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Yuvanci

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos av Yuvanci är en 10 mg/40 mg tablett, en gång dagligen. I vissa situationer kan läkaren besluta att du ska börja med en lägre dos på 10 mg/20 mg en gång dagligen. På så vis låter din kropp anpassa sig till det nya läkemedlet. Om det tolereras väl kommer läkaren att öka din dos till en 10 mg/40 mgs tablett en gång dagligen.

Svälj tabletten hel med ett glas vatten. Du får inte tugga eller dela tabletten. Du kan ta Yuvanci med eller utan mat. Det är bäst att ta tabletten vid samma tidpunkt varje dag.

Om du har tagit för stor mängd av Yuvanci

Kontakta läkare eller apotekspersonal omedelbart. Du kan uppleva någon av de biverkningar som beskrivs i avsnitt 4.

Om du har glömt att ta Yuvanci

Om du glömmet att ta Yuvanci, ska du ta en dos så snart som du kommer ihåg det och sedan fortsätta att ta dina tabletter vid de vanliga tiderna. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att ta Yuvanci

Yuvanci är en behandling som du måste fortsätta att ta för att din PAH ska hållas under kontroll. Sluta inte ta Yuvanci om du inte har kommit överens om detta med läkaren.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningarna nedan har observerats för Yuvanci eller har tidigare rapporterats för de aktiva substanserna (macitentan eller tadalafil) som finns i Yuvanci och kan även förekomma med Yuvanci.

Om du upplever någon av följande biverkningar ska du sluta använda läkemedlet och söka medicinsk hjälp omedelbart:

- allvarliga allergiska reaktioner (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)
 - Symtomen är bland annat svullnad runt ögon, ansikte, läppar, tunga eller svalg, vilket kan vara livshotande om svullnaden blockerar luftvägarna. Om du upplever dessa symtom under behandlingen med Yuvanci ska du omedelbart söka medicinsk hjälp.
- bröstsmärtor (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)
 - Om du upplever bröstsmärtor under behandlingen med Yuvanci ska du omedelbart söka medicinsk hjälp. Använd inte nitratläkemedel för att behandla dina symtom.
- priapism, ihållande och ibland smärtsam erektion som kan uppstå utan sexuell stimulering (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer).
 - Om du får en erektion som varar i över 4 timmar under behandlingen med Yuvanci ska du omedelbart söka medicinsk hjälp.
- plötslig synförlust eller förvrängd, dimmig, suddigt seende i centrala synfältet eller plötslig synnedsättning. (Det är okänt hur ofta dessa biverkningar förekommer).
 - Om du upplever dessa biverkningar under behandlingen med Yuvanci ska du omedelbart söka medicinsk hjälp.

Andra biverkningar omfattar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Ödem/vätskeretention (svullnad), speciellt i fotleder och fötter
- Huvudvärk
- Anemi (lågt antal röda blodkroppar) eller minskat hemoglobin (proteinet i de röda blodkropparna som förser kroppen med syre)
- Illamående (önskan att kräkas)
- Dyspepsi (matsmältningsbesvär)
- Buksmärta (ont i magen)
- Obehag i buken
- Nasofaryngit (inflammation i halsen och näsan)
- Bronkit (inflammation i luftvägarna)
- Myalgi (muskelvärk)
- Ryggont
- Smärta i armar och ben
- Rodnad i huden

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Kräkningar
- Gastroesofageal refluxsjukdom (sura uppstötningar)
- Synkope (svimning)
- Migrän
- Influensa
- Urinvägsinfektion (infektion i de kroppsdelar som samlar in och utsöndrar urin)
- Luftvägsinfektion (infektion i andningssystemet, bröstet eller näsan, bihålorna eller halsen, förkylning)
- Faryngit (inflammation i halsen)
- Epistaxis (näsblödning)
- Hjärtklappning (kraftiga hjärtslag som kan vara snabba eller oregelbundna)
- Takykardi (snabba hjärtslag)
- Förhöjda nivåer av leverenzym, vilket framgår av blodprov
- Leukopeni (låga nivåer av vita blodkroppar)
- Trombocytopeni (låga nivåer av blodplättar, blodkroppar som hjälper blodet att koagulera)
- Hypotoni (lågt blodtryck)
- Dimsyn (suddig syn)

- Ökad livmoderblödning
- Utslag
- Överkänslighet (allergiska reaktioner), inklusive klåda

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Krampanfall
- Övergående minnesförlust
- Plötslig hjärtdöd (när hjärtat oväntat slutar slå, vilket kan leda till medvetslöshet och död)
- Urtikaria (nässelutslag)
- Hyperhidros (överdriven svettning)
- Penisblödning
- Hematospermi (blod i sperma och/eller urin)
- Tinnitus (ringningar i öronen)
- Hematuri (blod i urinen)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas)

- Stroke
- Hjärtinfarkt
- Instabil angina pectoris (bröstmärta)
- Ventrikulär arytmi (onormal hjärtrytm som uppstår i kamrarna i hjärtat)
- Stevens-Johnsons syndrom (allvarliga utslag med blåsor och flagnande hud, särskilt runt mun, näsa, ögon och könsorgan)
- Exfoliativ dermatit (hud som flagnar eller fjällar)
- Retinal vaskulär ocklusion (blodpropp i ögats blodkärl, vilken kan orsaka dimsyn eller blindhet)
- Synfältsdefekt
- Plötslig hörsselförlust

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Yuvanci ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används Yuvanci före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är macitentan och tadalafil.

En 10 mg/20 mg filmdragerad tablett innehåller 10 mg macitentan och 20 mg tadalafil.

En 10 mg/40 mg filmdragerad tablett innehåller 10 mg macitentan och 40 mg tadalafil.

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna

Hydroxipropylcellulosa
Hydroxipropylcellulosa, lågsubstituerad (E463a)
Laktosmonohydrat (se avsnitt 2, Yuvanci innehåller laktos)
Magnesiumstearat (E470b)
Mikrokristallin cellulosa (E460i)
Polysorbat 80 (E433)
Povidon (E1201)
Natriumstärkelseglykolat (se avsnitt 2, Yuvanci innehåller natrium)
Natriumlaurilsulfat

Filmdragering

Hypromellos
Laktosmonohydrat
Titandioxid (E171)
Triacetin (E1518)
Talk (E553b)

Yuvanci 10 mg/20 mg filmdragerade tabletter innehåller även röd järnoxid (E172) och gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Yuvanci 10 mg/20 mg filmdragerade tabletter är rosa, avlånga tabletter präglade med "MT" på ena sidan och "1020" på den andra sidan. Yuvanci 10 mg/20 mg levereras som 30 × 1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister av aluminium med integrerat torkmedel.

Yuvanci 10 mg/40 mg filmdragerade tabletter är vita till benvita, avlånga tabletter präglade med "MT" på ena sidan och "1040" på den andra sidan. Yuvanci 10 mg/40 mg levereras som 30 × 1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister av aluminium med integrerat torkmedel.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@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 hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.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
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.