

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yuvanci 10 mg/20 mg filmomhulde tabletten

Yuvanci 10 mg/40 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Yuvanci 10 mg/20 mg filmomhulde tabletten

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

Yuvanci 10 mg/40 mg filmomhulde tabletten

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

Hulpstof(fen) met bekend effect

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

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Yuvanci 10 mg/20 mg filmomhulde tabletten

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

Yuvanci 10 mg/40 mg filmomhulde tabletten

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

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

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

Yuvanci moet elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen.

Gemiste dosis

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

Bijzondere patiëntengroepen

Ouderen

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

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Acut myocardinfarct in de afgelopen 90 dagen
- Zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6)
- Vrouwen die zwanger kunnen worden die geen betrouwbare anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.4 en 4.6)
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

- Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, met of zonder cirrose (Child-Pugh klasse C) (zie rubriek 4.2 en 4.4)
- Uitgangswaarden van leveraminotransferasen (aspartaataminotransferase (ASAT) en/of alanineaminotransferase (ALAT) $> 3 \times \text{ULN}$) (zie rubriek 4.2 en 4.4)
- Ernstige hypotensie ($< 90/50$ mmHg)
- Gelijktijdige toediening met nitraten of guanylaatcyclasestimulatoren (zoals riociguat, zie rubriek 4.5)
- Patiënten met een voorgeschiedenis van niet-arteritische anterieure ischemische opticusneuropathie (NAION).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverfunctie

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

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

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

Gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Hemoglobineconcentratie

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

Pulmonale veno-occlusieve ziekte

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

toediening van Yuvanci aan patiënten met een veno-occlusieve ziekte, wordt toediening van Yuvanci aan dergelijke patiënten niet aanbevolen.

Visus

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

Verminderd gehoor of plotseling gehoorverlies

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

Priapisme en anatomische misvorming van de penis

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

Nierinsufficiëntie

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

Interacties

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

Cardiovasculaire aandoeningen

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

- klinisch significante aorta- en mitralisklepziekte
- pericardconstrictie
- restrictieve of congestieve cardiomyopathie
- significante linkerventrikeldisfunctie

- levensbedreigende aritmieën
- symptomatische coronaire hartziekte
- hypertensie die niet onder controle is

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

Bij patiënten die alfa₁-blokkers gebruiken, kan gelijktijdige toediening van tadalafil bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie. Daarom wordt de combinatie van Yuvanci en doxazosine niet aanbevolen.

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

Hulpstoffen met bekend effect

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Effecten van andere geneesmiddelen op Yuvanci

Sterke CYP3A4-inductoren

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

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

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

Sterke CYP3A4-remmers

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

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

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

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

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

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

Duale matige CYP3A4- en CYP2C9-remmers

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

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

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

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

Gelijktijdige toediening van matige CYP3A4-remmers

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

Effecten van Yuvanci op andere geneesmiddelen

Orale anticonceptiepill

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

Terbutaline

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

CYP1A2-substraten (bijv. theofylline)

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

CYP2C9-substraten (bijv. R-warfarine)

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

metaboliet werden niet beïnvloed door warfarine. Tadalafil (10 en 20 mg) had geen klinisch significant effect op de blootstelling (AUC) aan S-warfarine of R-warfarine, en tadalafil had ook geen invloed op veranderingen in protrombinetijd veroorzaakt door warfarine en versterkte niet de toename in bloedingstijd veroorzaakt door acetylsalicylzuur.

P-glycoproteïnesubstraten (bijv. digoxine)

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

Geneesmiddelen die substraat zijn van borstkankerresistentieproteïne (BCRP)

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

Farmacodynamische interacties

Nitraten

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

Riociguat

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

Antihypertensiva (inclusief calciumkanaalblokkers)

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

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

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

Alcohol

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

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

Prostacycline en analogen daarvan, zoals epoprostenol of iloprost

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

Behandelingen voor erectiestoornissen

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / Anticonceptie bij mannen en vrouwen

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

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

Zwangerschap

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

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

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

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

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid bij de man

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

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

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

Yuvanci heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er kunnen echter bijwerkingen optreden (bijv. hoofdpijn, hypotensie) die de rijvaardigheid en het

vermogen om machines te gebruiken kunnen beïnvloeden (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten weten hoe ze reageren op Yuvanci voordat ze een voertuig gaan besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

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

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

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

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

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

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

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypotensie

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

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

Oedeem/vochtretentie

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

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

Laboratoriumafwijkingen

Lever-aminotransferasen

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

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

Hemoglobineverlagingen en anemie

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

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

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

Witte bloedcellen

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

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

Bloedplaatjes

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

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

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

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

Hemodynamica

Behandeling met Yuvanci resulteerde in een statistisch significant effect van 0,71 (95%-BI 0,61; 0,82, $p < 0,0001$), wat neerkomt op een reductie van 29% in PVR, vergeleken met macitentan, en van 0,72 (95%-BI 0,64; 0,80, $p < 0,0001$) wat neerkomt op een reductie van 28% in PVR, vergeleken met tadalafil (tabel 2). Consistente werkzaamheid van Yuvanci op het primaire eindpunt werd gezien in alle subgroepen van leeftijd, geslacht, ras en WHO FC op baseline. Daarnaast werd consistente werkzaamheid waargenomen bij patiënten die ofwel behandeling-naïef waren of eerder waren blootgesteld aan een ERA of een PDE5i.

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

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

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

Inspanningscapaciteit

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De biologische beschikbaarheid van macitentan en tadalafil toegediend als Yuvanci was vergelijkbaar met wanneer macitentan 10 mg en tadalafil 40 mg afzonderlijk werden toegediend; bio-equivalentie werd vastgesteld na toediening van een eenmalige dosis aan gezonde proefpersonen. Bio-equivalentie van Yuvanci (10 mg macitentan/20 mg tadalafil) werd ook vastgesteld voor de afzonderlijke bestanddelen 10 mg macitentan en 20 mg tadalafil.

Absorptie

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

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

Macitentan

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

Tadalafil

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

Distributie

Macitentan

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

Tadalafil

Het gemiddelde verdelingsvolume is ongeveer 77 l, wat aangeeft dat tadalafil in weefsels wordt verdeeld. Bij therapeutische concentraties is 94% van tadalafil in plasma gebonden aan eiwitten. Eiwitbinding wordt niet beïnvloed door verminderde nierfunctie.

Minder dan 0,0005% van de toegediende dosis verscheen in het sperma van gezonde proefpersonen.

Biotransformatie

Macitentan

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

Tadalafil

Tadalafil wordt voornamelijk gemetaboliseerd door de CYP3A4-isovorm. De belangrijkste circulerende metaboliet is methylcatecholglucuronide. Deze metaboliet is minstens 13.000 keer minder krachtig voor PDE5 dan tadalafil. Bijgevolg wordt niet verwacht dat deze klinisch actief is in de waargenomen metabolietconcentraties.

Eliminatie

Macitentan

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

Tadalafil

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

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

Lineariteit/non-lineariteit

Macitentan

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

Tadalafil

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

Onderzoek naar farmacokinetische interacties

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

Macitentan of tadalafil als substraat van geneesmiddeltransporters

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

Bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie

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

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

In klinisch-farmacologische studies met tadalafil in een eenmalige dosis (5 tot 20 mg) was er ongeveer een verdubbeling van de blootstelling aan tadalafil (AUC) bij personen met lichte (creatinineklaring 51 tot 80 ml/min) of matige (creatinineklaring 31 tot 50 ml/min) nierinsufficiëntie en bij personen met terminale nierziekte die gedialyseerd worden. Bij hemodialysepatiënten was de C_{\max} 41% hoger dan waargenomen bij gezonde proefpersonen. Hemodialyse draagt in verwaarloosbare mate bij aan de eliminatie van tadalafil.

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

Leverinsufficiëntie

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

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

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

Patiënten met PAH

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

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

Deze verschillen worden niet als klinisch relevant beschouwd.

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Macitentan

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

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

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

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

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

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

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

Tadalafil

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Hydroxypropylcellulose
Laaggesubstitueerde hydroxypropylcellulose (E463a)
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat (E470b)
Microkristallijne cellulose (E460i)

Polysorbaat 80 (E433)
Povidon (E1201)
Natriumzetmeelglycolaat
Natriumlaurylsulfaat

Yuvanci 10 mg/20 mg filmomhulling

Hypromellose
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Lactosemonohydraat
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)
Triacetine (E1518)

Yuvanci 10 mg/40 mg filmomhulling

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Yuvanci 10 mg/20 mg filmomhulde tabletten

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

Yuvanci 10 mg/40 mg filmomhulde tabletten

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

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

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

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

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

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27/09/2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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