

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Yuvanci 10 mg/20 mg Filmtabletten
Yuvanci 10 mg/40 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNGYuvanci 10 mg/20 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Macitentan und 20 mg Tadalafil.

Yuvanci 10 mg/40 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Macitentan und 40 mg Tadalafil.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede 10 mg/20 mg Filmtablette enthält ungefähr 147 mg Lactose (als Monohydrat).

Jede 10 mg/40 mg Filmtablette enthält ungefähr 253 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Yuvanci 10 mg/20 mg Filmtabletten

Rosafarbene, längliche 13 mm × 6 mm Filmtabletten mit der Einprägung „1020“ auf der einen und „MT“ auf der anderen Seite.

Yuvanci 10 mg/40 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbene, längliche 15 mm × 7 mm Filmtabletten mit der Einprägung „1040“ auf der einen und „MT“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Yuvanci wird angewendet als Ersatztherapie zur Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III, die bereits gleichzeitig mit Macitentan und Tadalafil in Kombination als zwei separate Tabletten behandelt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte nur von einem in der Behandlung der PAH erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Yuvanci ist eine 10 mg/40 mg-Tablette, die einmal täglich oral eingenommen wird.

- Für Patienten, die aktuell mit 10 mg Macitentan und 40 mg Tadalafil als separate Tabletten behandelt werden, Yuvanci 10 mg/40 mg Tablette verwenden.
- Für Patienten, die aktuell mit 10 mg Macitentan und 20 mg Tadalafil als separate Tabletten behandelt werden, Yuvanci 10 mg/20 mg Tablette verwenden. Die Dosis kann je nach Verträglichkeit auf 10/40 mg einmal täglich erhöht werden.

Yuvanci sollte jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen werden.

Ausgelassene Dosis

Wenn der Patient eine Dosis von Yuvanci versäumt hat, sollte er diese so bald wie möglich einnehmen und die nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt einnehmen. Wurde eine Dosis ausgelassen, darf der Patient nicht zwei Dosen zur gleichen Zeit einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung von Yuvanci wird bei Dialysepatienten oder bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht empfohlen. Bei Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Yuvanci ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit oder ohne Zirrhose (Child-Pugh-Klasse C) oder klinisch signifikant erhöhten Aminotransferasen, die mehr als das 3-Fache der Obergrenze des Normbereichs (*upper limit of normal ULN*) ($> 3 \times \text{ULN}$) betragen (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Yuvanci bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sind nicht teilbar und sind im Ganzen mit Wasser, mit oder ohne Nahrung einzunehmen. Die Auswirkung von Brechen oder Zermahlen wurde nicht untersucht.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akuter Myokardinfarkt innerhalb der letzten 90 Tage.

- Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit oder ohne Zirrhose (Child-Pugh-Klasse C) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
- Baselinewerte für Leber-Aminotransferasen (Aspartataminotransferase (AST) und/oder Alaninaminotransferase (ALT) $> 3 \times \text{ULN}$) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
- Schwere Hypotonie ($< 90/50 \text{ mmHg}$).
- Gleichzeitige Anwendung mit Nitraten oder Guanylatcyclase-Stimulatoren (wie Riociguat, siehe Abschnitt 4.5).
- Patienten mit nicht arteriitischer anteriorer ischämischer Optikusneuropathie in der Anamnese (NAION).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberfunktion

Ein Anstieg der Leber-Aminotransferasen (AST und ALT) wurde mit einer PAH und mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERAs) in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Yuvanci ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit oder ohne Zirrhose (Child-Pugh-Klasse C) oder erhöhten Leber-Aminotransferasewerten, die mehr als das 3-Fache der Obergrenze des Normbereichs ($> 3 \times \text{ULN}$) betragen. Vor Beginn der Behandlung mit Yuvanci sollten Leberenzymtests durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Patienten sollten auf Anzeichen einer Leberschädigung überwacht werden und es wird eine monatliche Kontrolle der ALT und AST empfohlen. Wenn anhaltende, ungeklärte, klinisch relevante Anstiege der Aminotransferasewerte auftreten oder die Anstiege mit einer Erhöhung des Bilirubinspiegels $> 2 \times \text{ULN}$ oder mit klinischen Symptomen einer Leberschädigung (z. B. Gelbsucht) einhergehen, sollte die Behandlung mit Yuvanci abgebrochen werden.

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit Yuvanci kann nach Normalisierung der Leberenzymwerte bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen keine klinischen Symptome in Zusammenhang mit einer Leberschädigung aufgetreten sind. Es wird empfohlen, den Rat eines Hepatologen einzuholen.

Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte Yuvanci nur dann angewendet werden, wenn eine bestehende Schwangerschaft ausgeschlossen, eine angemessene Beratung zur Empfängnisverhütung gegeben wurde und eine zuverlässige Empfängnisverhütung praktiziert wird (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6). Frauen sollten innerhalb von 1 Monat nach Absetzen von Yuvanci nicht schwanger werden. Es wird empfohlen, während der Behandlung mit Yuvanci monatliche Schwangerschaftstests durchzuführen, um eine eingetretene Schwangerschaft frühzeitig zu erkennen.

Hämoglobinkonzentration

Eine Abnahme der Hämoglobinkonzentration wurde mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERAs) einschließlich Macitentan in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). In placebokontrollierten Studien waren die mit Macitentan in Zusammenhang stehenden Abnahmen der Hämoglobinkonzentration nicht progredient, stabilisierten sich nach den ersten 4-12 Behandlungswochen und blieben während der Langzeitbehandlung stabil. Im Zusammenhang mit Macitentan und anderen ERAs wurden Fälle von Anämie berichtet, bei denen eine Transfusion

von Blutzellen erforderlich war. Ein Behandlungsbeginn mit Yuvanci wird bei Patienten mit schwerer Anämie nicht empfohlen. Es wird empfohlen, die Hämoglobinkonzentration vor Behandlungsbeginn mit Yuvanci zu überprüfen und dies während der Behandlung je nach klinischer Indikation zu wiederholen.

Pulmonale veno-okklusive Erkrankung

Bei Patienten mit pulmonaler veno-okklusiver Erkrankung wurden bei Anwendung von Vasodilatoren (hauptsächlich Prostacyclinen) Fälle von Lungenödem berichtet. Folglich sollte, wenn Anzeichen eines Lungenödems bei mit Yuvanci behandelten PAH-Patienten auftreten, die Möglichkeit einer pulmonalen veno-okklusiven Erkrankung in Betracht gezogen werden. Da keine klinischen Daten zur Anwendung von Yuvanci bei Patienten mit veno-okklusiver Erkrankung vorliegen, wird die Anwendung von Yuvanci bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Visus

Sehstörungen, einschließlich einer zentralen serösen Chorioretinopathie (CSCR), und Fälle von NAION sind im Zusammenhang mit der Einnahme von Tadalafil und anderen PDE5-Inhibitoren berichtet worden. Die meisten Fälle von CSCR klangen spontan nach Absetzen von Tadalafil wieder ab. Im Hinblick auf NAION deuten Analysen von Beobachtungsdaten auf ein erhöhtes Risiko für akute NAION bei Männern mit erektiler Dysfunktion nach Anwendung von Tadalafil oder anderen PDE5-Hemmern hin. Alle Patienten, die Yuvanci einnehmen, sind darauf hinzuweisen, im Falle einer plötzlichen Sehstörung, einer plötzlichen Sehschärfever schlechterung und/oder plötzlichen Sehverzerrung Yuvanci sofort abzusetzen und einen Arzt aufzusuchen (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit bekannter erblicher degenerativer Netzhauterkrankung, einschließlich Retinitis pigmentosa, waren nicht in die klinischen Studien eingeschlossen und die Anwendung wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Schwerhörigkeit oder plötzlicher Hörverlust

Fälle von plötzlichem Hörverlust wurden nach der Anwendung von Tadalafil berichtet. Obwohl in einigen Fällen andere Risikofaktoren vorlagen (wie Alter, Diabetes, Hypertonie, Hörverlust in der Anamnese und verbundene Bindegewebserkrankungen), ist Patienten anzuraten, im Fall von plötzlichem Verschlechterung oder Verlust des Hörvermögens umgehend einen Arzt aufzusuchen.

Priapismus und anatomische Deformation des Penis

Priapismus wurde bei Männern, die mit PDE5-Inhibitoren behandelt wurden, berichtet. Patienten mit 4 Stunden und länger anhaltenden Erektionen sind darauf hinzuweisen, sofort einen Arzt aufzusuchen. Wenn Priapismus nicht sofort behandelt wird, können Schädigungen des Penistgewebes und ein dauerhafter Potenzverlust die Folge sein. Yuvanci ist bei Patienten mit anatomischer Deformation des Penis (wie Angulation, Fibrose im Bereich der Corpora cavernosa oder Peyronie-Krankheit), oder bei Patienten mit für Priapismus prädisponierenden Erkrankungen (wie Sichelzellenanämie, multiples Myelom oder Leukämie), mit Vorsicht anzuwenden.

Nierenfunktionsstörung

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Yuvanci bei Dialysepatienten vor, daher wird Yuvanci bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen. Die Anwendung von Yuvanci bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung kann das Risiko für das Auftreten von Hypotonie und Anämie während der Behandlung mit Macitentan erhöht sein. Daher sollte während der Anwendung von Yuvanci eine Überwachung des Blutdrucks und des Hämoglobins in Betracht gezogen werden.

Wechselwirkungen

Die Anwendung von Yuvanci sollte bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit starken CYP3A4-Induktoren vermieden werden und wird bei Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4-Inhibitoren einnehmen, nicht empfohlen. Vorsicht ist geboten, wenn Yuvanci gleichzeitig mit einem moderaten CYP3A4- und CYP2C9-Inhibitor angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5).

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Die Anwendung von Yuvanci wird bei Patienten mit einer der folgenden kardiovaskulären Erkrankungen nicht empfohlen, da keine klinischen Daten vorliegen.

- klinisch signifikante Aorten- und Mitralklappenerkrankung
- konstriktive Perikarditis
- restriktive oder kongestive Kardiomyopathie
- signifikante linksventrikuläre Dysfunktion
- lebensbedrohliche Arrhythmien
- symptomatische koronare Herzkrankheit
- unkontrollierte Hypertonie.

Tadalafil hat systemische vasodilatorische Eigenschaften, die zu einer vorübergehenden Blutdrucksenkung führen können. Ärzte sollten sorgfältig klären, ob bei Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen, wie z. B. schwere Obstruktion des linksventrikulären Auswurftraktes, Flüssigkeitsverlust, autonome Hypotonie oder Ruhe-Hypotonie, derartige vasodilatorische Wirkungen möglicherweise nachteilig sind.

Bei Patienten, die Alpha₁-Blocker einnehmen, kann die gleichzeitige Anwendung von Tadalafil bei einigen Patienten zu einer symptomatischen Hypotonie führen. Daher wird die Kombination von Yuvanci und Doxazosin nicht empfohlen.

Im doppelblinden Teil der A DUE-Studie wurden innerhalb eines Monats nach Einleitung der Behandlung mit Yuvanci bei Patienten über 65 Jahren, die zuvor nicht mit PAH-spezifischen Arzneimitteln behandelt worden waren, Fälle von Herzinsuffizienz berichtet (n = 4). In zwei von vier Fällen war diese während der Behandlung reversibel, in den anderen beiden Fällen musste die Behandlung aufgrund anderer Nebenwirkungen abgebrochen werden [eine neu diagnostizierte pulmonale veno-okklusive Erkrankung (Ausschlusskriterium gemäß Studienprüfplan) und Anämie].

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Yuvanci enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Yuvanci

Starke CYP3A4-Induktoren

Starke CYP3A4-Induktoren wie zum Beispiel Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin und Phenytoin können die Wirksamkeit von Yuvanci verringern. Die gleichzeitige Anwendung mit Yuvanci sollte vermieden werden.

Rifampicin (600 mg täglich) reduzierte die Steady-State-Exposition von Macitentan um 79 %, beeinflusste jedoch nicht die Exposition des aktiven Metaboliten.

Rifampicin (600 mg täglich) reduzierte die AUC von Tadalafil um 88 % und die $C_{\max}$ um 46 %, verglichen mit den AUC- und $C_{\max}$ -Werten für Tadalafil allein (10 mg).

Starke CYP3A4-Inhibitoren

Die Kombination von Yuvanci mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Saquinavir wird nicht empfohlen.

Ketoconazol (400 mg einmal täglich) erhöhte die Exposition von Macitentan auf etwa das Doppelte. Die Exposition des aktiven Metaboliten von Macitentan war um 26 % reduziert.

Ketoconazol (200 mg täglich), erhöhte die Exposition (AUC) einer Einzeldosis Tadalafil (10 mg) auf das Doppelte und die $C_{\max}$ um 15 %, verglichen mit den AUC- und $C_{\max}$ -Werten für Tadalafil allein.

Ketoconazol (400 mg täglich) erhöhte die Exposition (AUC) einer Einzeldosis Tadalafil (20 mg) um das 4-Fache und die $C_{\max}$ um 22 %.

Ritonavir (200 mg zweimal täglich), ein Inhibitor von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6, erhöhte die Exposition (AUC) einer Einzeldosis Tadalafil (20 mg) auf das Doppelte ohne Änderung der $C_{\max}$.

Ritonavir (500 mg oder 600 mg zweimal täglich) erhöhte die Exposition (AUC) einer Einzeldosis Tadalafil (20 mg) um 32 % und verringerte die $C_{\max}$ um 30 %.

Duale moderate CYP3A4- und CYP2C9-Inhibitoren

Bei Anwendung von Yuvanci zusammen mit moderaten dualen Inhibitoren von CYP3A4 und CYP2C9 (z. B. Fluconazol und Amiodaron) ist Vorsicht geboten.

Fluconazol 400 mg täglich, ein moderater dualer Inhibitor von CYP3A4 und CYP2C9, kann, nach einem physiologisch basierten pharmakokinetischen (PBPK) Modell, die Exposition von Macitentan um etwa das 3,8-Fache erhöhen. Es trat jedoch keine klinisch relevante Veränderung der Exposition des aktiven Metaboliten von Macitentan auf. Die Ungenauigkeit dieser Modelle sollten berücksichtigt werden.

Gleichzeitige Anwendung von moderaten CYP3A4-Inhibitoren mit moderaten CYP2C9-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung eines moderaten CYP3A4-Inhibitors (z. B. Ciprofloxacin, Cyclosporin, Diltiazem, Erythromycin, Verapamil) und eines moderaten CYP2C9-Inhibitors (z. B. Miconazol und Piperin) mit Yuvanci ist Vorsicht geboten.

Gleichzeitige Anwendung von moderaten CYP3A-Inhibitoren

Cyclosporin A (100 mg zweimal täglich), ein kombinierter CYP3A4- und OATP-Inhibitor, veränderte die Steady-State-Exposition von Macitentan und seinem aktiven Metaboliten in *In-vivo*-Studien nicht in klinisch relevantem Ausmaß.

*Wirkungen von Yuvanci auf andere Arzneimittel**Orale Kontrazeptiva*

In *In-vivo*-Studien hatte Macitentan 10 mg einmal täglich keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik eines oralen Kontrazeptivums (Norethisteron 1 mg und Ethinylestradiol 35 µg). Im Steady-State erhöhte Tadalafil (40 mg einmal täglich) die Ethinylestradiol-Exposition (AUC) um 26 % und die C_{max} um 70 % im Vergleich zur Anwendung der oralen Kontrazeption mit Placebo. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Einfluss von Tadalafil auf Levonorgestrel, was darauf schließen lässt, dass der Einfluss auf Ethinylestradiol auf die Hemmung der Sulfatierung im Darm durch Tadalafil zurückzuführen ist. Die klinische Bedeutung dieses Befunds ist unklar, jedoch ist eine zuverlässige Empfängnisverhütung bei Anwenderinnen von Yuvanci zwingend erforderlich (siehe Abschnitt 4.6).

Terbutalin

Eine ähnliche Erhöhung der AUC und C_{max} , wie sie mit Ethinylestradiol beobachtet wurde, kann bei der oralen Anwendung von Terbutalin erwartet werden, wahrscheinlich durch die Hemmung der Sulfatierung im Darm durch Tadalafil. Die klinische Bedeutung dieses Befunds ist unklar.

CYP1A2-Substrate (z. B. Theophyllin)

Bei gleichzeitiger Anwendung von 10 mg Tadalafil mit Theophyllin (einem nicht-selektiven Phosphodiesterase-Inhibitor) zeigte sich keine pharmakokinetische Wechselwirkung. Die einzige pharmakodynamische Wirkung war eine geringfügige Erhöhung der Herzfrequenz (um 3,5 Schläge pro Minute).

CYP2C9-Substrate (z. B. R-Warfarin)

Nach einer Einzeldosis von 25 mg Warfarin hatte Macitentan in multiplen Dosen von 10 mg einmal täglich keine Auswirkungen auf die Exposition von S-Warfarin (CYP2C9-Substrat) oder R-Warfarin (CYP3A4-Substrat). Die pharmakodynamische Wirkung von Warfarin auf den INR-Wert (*International Normalised Ratio*) wurde durch Macitentan nicht beeinflusst. Die Pharmakokinetik von Macitentan und seines aktiven Metaboliten wurde durch Warfarin nicht beeinflusst. Tadalafil (10 und 20 mg) hatte keine klinisch signifikante Wirkung auf die Exposition (AUC) von S-Warfarin oder R-Warfarin, noch beeinflusste Tadalafil durch Warfarin induzierte Veränderungen der Prothrombinzeit; es bewirkte auch keinen Anstieg der durch Acetylsalicylsäure verursachten Blutungsdauer.

P-Glykoprotein-Substrate (z. B. Digoxin)

Tadalafil (40 mg einmal täglich) hatte keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin (P-gp-Substrat).

Arzneimittel, die Substrat des Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) sind

In *In-vivo*-Studien hatte Macitentan 10 mg einmal täglich keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik der BCRP-Substrate (Riociguat 1 mg; Rosuvastatin 10 mg).

*Pharmakodynamische Wechselwirkungen**Nitrate*

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Tadalafil (5, 10 und 20 mg) die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärken kann. Diese Wechselwirkung hielt mehr als 24 Stunden an und war 48 Stunden nach der letzten Tadalafil-Dosis nicht mehr nachweisbar. Daher ist die Anwendung von

Yuvanci bei Patienten, die organische Nitrate in jeglicher Form anwenden, zum Beispiel Nitroglycerin, Isosorbid- und Amylnitrat (siehe Abschnitt 4.3), kontraindiziert.

Riociguat

In klinischen Studien hat sich gezeigt, dass Riociguat die blutdrucksenkende Wirkung von PDE5-Inhibitoren verstärken kann. Es gab keinen Hinweis auf einen positiven klinischen Effekt dieser Kombination in der untersuchten Population. Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat mit PDE5-Inhibitoren, einschließlich Tadalafil, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Antihypertensiva (einschließlich Calciumkanalblocker)

Bei gleichzeitiger Anwendung von Doxazosin (4 und 8 mg täglich) und Tadalafil (5 mg Tagesdosis und 20 mg als Einzeldosis) erhöht sich die blutdrucksenkende Wirkung dieses Alpha-Blockers in erheblicher Weise. Dieser Effekt hält mindestens zwölf Stunden an und Symptome einschließlich Synkopen können auftreten. Daher wird diese Kombination nicht empfohlen.

In Wechselwirkungsstudien mit einer begrenzten Anzahl an gesunden Probanden wurden diese Wirkungen bei Alfuzosin oder Tamsulosin nicht berichtet.

Bei Patienten, die gleichzeitig Antihypertensiva erhalten, kann Tadalafil 20 mg zu einer Blutdrucksenkung führen, die (mit Ausnahme von Doxazosin – siehe vorstehend) im Allgemeinen geringfügig und wahrscheinlich nicht klinisch relevant ist.

Alkohol

Alkoholkonzentrationen wurden durch die gleichzeitige Anwendung von Tadalafil (10 mg oder 20 mg) nicht beeinflusst. Auch wurden nach gleichzeitiger Gabe von Alkohol keine Veränderungen der Tadalafil-Konzentrationen beobachtet. Tadalafil (20 mg) verstärkte nicht den durch Alkoholkonsum (0,7 g/kg oder etwa 180 ml 40 %iger Alkohol [Wodka] bei einem Mann mit 80 kg Körpergewicht) verursachten mittleren Blutdruckabfall, aber bei einigen Probanden wurde Schwindel nach dem Aufrichten und orthostatische Hypotonie beobachtet. Patienten sollten auf diese möglichen Nebenwirkungen hingewiesen werden. Die Wirkung von Alkohol auf die kognitive Funktion wurde durch Tadalafil (10 mg) nicht verstärkt.

Prostacyclin und seine Analoga wie zum Beispiel Epoprostenol oder Iloprost

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Yuvanci bei gleichzeitiger Anwendung mit Prostacyclin oder seinen Analoga wurde in kontrollierten klinischen Studien nicht untersucht. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung Vorsicht geboten.

Behandlungen der erektilen Dysfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kombinationen von Tadalafil mit anderen PDE5-Inhibitoren oder anderen Behandlungen der erektilen Dysfunktion wurden nicht untersucht. Patienten sind darauf hinzuweisen, Yuvanci nicht zusammen mit diesen Arzneimitteln einzunehmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen und Männern

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte Yuvanci nur dann angewendet werden, wenn eine bestehende Schwangerschaft ausgeschlossen, eine angemessene Beratung zur Empfängnisverhütung gegeben wurde und eine zuverlässige Empfängnisverhütung praktiziert wird (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Frauen sollten innerhalb von 1 Monat nach Absetzen von Yuvanci nicht schwanger werden. Es wird

empfohlen, während der Behandlung mit Yuvanci monatliche Schwangerschaftstests durchzuführen, um eine eingetretene Schwangerschaft frühzeitig zu erkennen.

Yuvanci ist bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Yuvanci bei Schwangeren vor.

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Macitentan bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Macitentan haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist noch nicht bekannt.

Bisher liegen begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Tadalafil bei Schwangeren vor.

Yuvanci ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob die Wirkstoffe von Yuvanci in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten von Tieren zeigten, dass Macitentan in die Milch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Yuvanci ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Männliche Fertilität

Nach Behandlung mit Macitentan wurde bei männlichen Tieren die Entwicklung einer tubulären Hodenatrophie beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Bei Patienten, die ERAs einnehmen, wurde ein Rückgang der Spermienzahl beobachtet. Macitentan kann, wie andere ERAs, die Spermatogenese bei Männern beeinträchtigen.

Zwei klinische Studien mit Tadalafil deuteten nicht auf eine Beeinträchtigung der Fertilität beim Menschen hin, obwohl bei einigen Männern eine Abnahme der Spermakonzentration beobachtet wurde.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Yuvanci hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es können jedoch Nebenwirkungen auftreten (z. B. Kopfschmerzen, Hypotonie), welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten sich darüber im Klaren sein, wie sie auf Yuvanci reagieren, bevor sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (die bei mit Yuvanci behandelten Patienten auftraten) in den Daten der kombinierten doppelblinden bzw. offenen Studie A DUE waren Anämie/Hämoglobinabnahme (22,2 %), Ödeme/Flüssigkeitsretention (17,3 %) und Kopfschmerzen (14,1 %). In dieser Studie war Anämie (1,1 % bzw. 2 Patienten) das häufigste schwerwiegende unerwünschte Ereignis, gefolgt von

Palpitationen, Hypotonie, Zwischenblutungen, Ödeme/Flüssigkeitsretention und Influenza, die jeweils bei 1 Patienten (0,5 %) auftraten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das unten dargestellte Sicherheitsprofil basiert auf Daten für Yuvanci und dem bekannten Sicherheitsprofil der einzelnen Wirkstoffe Macitentan und Tadalafil.

Die Sicherheitsdaten für Yuvanci stammen aus einer doppelblinden, aktiv kontrollierten klinischen Phase-III-Studie (A DUE) und einer offenen Verlängerungsstudie bei Patienten mit PAH. Die Gesamtzahl der Patienten, die Yuvanci erhielten, betrug 185 Patienten mit einer medianen Yuvanci-Exposition von 59,9 Wochen.

In Tabelle 1 sind bekannte Nebenwirkungen von Macitentan und Tadalafil, basierend auf den Fachinformationen für die einzelnen Wirkstoffe Macitentan und Tadalafil, aufgeführt, die in der A DUE-Studie nicht beobachtet wurden.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach ihrer Schwere in absteigender Reihenfolge aufgelistet.

Tabelle 1: Nebenwirkungen bei Patienten mit PAH, die mit Yuvanci, Macitentan und/oder Tadalafil behandelt wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung(en)	Häufigkeit ^a
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bronchitis ^b	Sehr häufig
	Influenza	Häufig
	Harnwegsinfektion	Häufig
	Infektion der oberen Atemwege	Häufig
	Pharyngitis ^b	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie/Hämoglobinabnahme ^c	Sehr häufig
	Leukopenie	Häufig
	Thrombozytopenie ^a	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit ^a (einschließlich Pruritus ^d)	Häufig
	Angioödem ^a	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Synkope	Sehr häufig
	Migräne ^a	Häufig
	Krampfanfall ^e	Gelegentlich
	Vorübergehende Amnesie ^e	Gelegentlich
	Schlaganfall ^e (einschließlich hämorrhagischer Ereignisse)	Nicht bekannt ^f
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen	Häufig
	Nicht arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION) ^e	Nicht bekannt ^f
	Retinaler Gefäßverschluss ^e	Nicht bekannt ^f
	Gesichtsfeldausfall ^e	Nicht bekannt ^f
	Zentrale seröse Chorioretinopathie ^e	Nicht bekannt ^f

Tabelle 1: Nebenwirkungen bei Patienten mit PAH, die mit Yuvanci, Macitentan und/oder Tadalafil behandelt wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung(en)	Häufigkeit ^a
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus ^e	Gelegentlich
	Hörsturz ^e	Nicht bekannt ^f
Herzerkrankungen	Palpitationen	Häufig
	Tachykardie ^a	Häufig
	Plötzlicher Herztod ^e	Gelegentlich
	Myokardinfarkt ^e	Nicht bekannt ^f
	Instabile Angina pectoris ^e	Nicht bekannt ^f
	Ventrikuläre Arrhythmie ^e	Nicht bekannt ^f
Gefäßerkrankungen	Flush ^{a,g}	Sehr häufig
	Hypotonie	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasopharyngitis ^a (einschließlich Kongestion der Nase, Sinus-Kongestion und Rhinitis)	Sehr häufig
	Epistaxis	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit ^a	Sehr häufig
	Dyspepsie ^a	Sehr häufig
	Abdominale Beschwerden ^a	Sehr häufig
	Abdominalschmerz ^a	Sehr häufig
	Erbrechen	Häufig
	Gastro-ösophageale Refluxkrankheit	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasen erhöht	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	Häufig
	Urtikaria ^e	Gelegentlich
	Hyperhidrose ^e	Gelegentlich
	Stevens-Johnson-Syndrom ^e	Nicht bekannt ^f
	Exfoliative Dermatitis ^e	Nicht bekannt ^f
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie ^a	Sehr häufig
	Rückenschmerzen ^a	Sehr häufig
	Schmerz in einer Extremität ^a	Sehr häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Hämaturie ^e	Gelegentlich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Verstärkte Uterusblutung ^h	Häufig
	Priapismus ^e	Gelegentlich
	Penishämorrhagie ^e	Gelegentlich
	Hämatospermie ^e	Gelegentlich
	Länger anhaltende Erektionen ^e	Nicht bekannt ^f

Tabelle 1: Nebenwirkungen bei Patienten mit PAH, die mit Yuvanci, Macitentan und/oder Tadalafil behandelt wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung(en)	Häufigkeit ^a
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödeme ⁱ	Sehr häufig
	Flüssigkeitsretention ⁱ	Sehr häufig
	Gesichtsschwellung	Häufig
	Brustkorbschmerz	Häufig

^a Wenn dieselbe Nebenwirkung bei mehr als einem Arzneimittel (d. h. Macitentan, Tadalafil und Yuvanci) beobachtet wurde, ist die Kategorie mit der höchsten Häufigkeit angegeben.

^b Nicht in der Doppelblindstudie mit Yuvanci beobachtet, sondern unter Macitentan-Monotherapie berichtet.

^c Einschließlich Anämie, Eisenmangelanämie, Anämie bei chronischer Erkrankung, erniedrigtes Hämoglobin, normochrome Anämie, Panzytopenie, Blutverlustanämie und Myelofibrose.

^d Pruritus wurde bei Macitentan gelegentlich beobachtet.

^e Nicht in der Doppelblindstudie mit Yuvanci beobachtet, sondern unter Tadalafil-Monotherapie berichtet.

^f Ereignisse, die in Zulassungsstudien nicht berichtet wurden und auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar sind. Die Nebenwirkungen wurden als Ergebnis von Daten aus der Anwendung nach der Markteinführung oder aus klinischen Studien von Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion in die Tabelle aufgenommen.

^g Einschließlich Flush und Hitzewallung.

^h Einschließlich starke Menstruationsblutung, Zwischenblutung, Polymenorrhagie und vaginale Blutung. Häufigkeit basierend auf der Exposition bei Frauen.

ⁱ Einschließlich periphere Ödeme, periphere Schwellungen, generalisierte Ödeme, Schwellungen, Knochenmarködeme, Flüssigkeitsretention, Gelenkschwellungen, Ödeme, Hypervolämie und Perikarderguss.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypotonie

Hypotonie wurde mit der Anwendung von ERAs einschließlich Macitentan in Verbindung gebracht. In der doppelblinden Phase der A DUE-Studie mit Yuvanci bei Patienten mit PAH betrug die Inzidenz von Hypotonie im Yuvanci-Arm 7,5 %; es wurden keine Hypotonie-Ereignisse in den Monotherapie-Armen mit Macitentan und Tadalafil berichtet. Die Inzidenz von Hypotonie bei Yuvanci betrug in der kombinierten doppelblinden bzw. offenen Studie 6,5 %.

In der SERAPHIN-Studie, einer doppelblinden Langzeitstudie mit Macitentan bei Patienten mit PAH, wurde Hypotonie bei 7,0 % der Patienten unter Monotherapie mit 10 mg Macitentan und bei 4,4 % unter Placebo berichtet.

Ödeme/Flüssigkeitsretention

Ödeme/Flüssigkeitsretention wurde mit der Anwendung von ERAs einschließlich Macitentan in Verbindung gebracht. In der doppelblinden Phase der A DUE-Studie mit Yuvanci bei Patienten mit PAH betrug die Inzidenz von Ödemen/Flüssigkeitsretention im Yuvanci-Arm 20,6 % und in den Armen mit Macitentan und Tadalafil 14,3 % bzw. 15,9 %. Die Inzidenz von Ödemen/Flüssigkeitsretention bei Yuvanci betrug in der kombinierten doppelblinden bzw. offenen Studie 17,3 %.

In der SERAPHIN-Studie betrug die Inzidenz von Ödemen als unerwünschtes Ereignis unter Monotherapie mit 10 mg Macitentan 21,9 % und im Placebo-Behandlungsarm 20,5 %.

Laboranomalien

Leber-Aminotransferasen

In der Doppelblindphase der A DUE-Studie mit Yuvanci bei Patienten mit PAH betrug die Inzidenz erhöhter Aminotransferasewerte $\geq 3 \times \text{ULN}$ 1,0 % im Yuvanci- bzw. 4,5 % im Tadalafil-Arm. Im Macitentan-Arm wurde keine Erhöhung der Aminotransferasewerte $\geq 3 \times \text{ULN}$ berichtet. Für Yuvanci

betrug die Inzidenz erhöhter Aminotransferasen $\geq 3 \times \text{ULN}$ 3,4 % und die Inzidenz erhöhter Aminotransferasen $\geq 8 \times \text{ULN}$ 1,1 % in der kombinierten doppelblinden bzw. offenen Phase.

In der SERAPHIN-Studie betrug die Inzidenz von Aminotransferase-Erhöhungen (ALT/AST) $> 3 \times \text{ULN}$ unter Monotherapie mit 10 mg Macitentan 3,4 % und 4,5 % unter Placebo. Erhöhungen $> 5 \times \text{ULN}$ traten bei 2,5 % der Patienten unter Monotherapie mit 10 mg Macitentan und bei 2 % der Patienten unter Placebo auf.

Hämoglobinabnahme und Anämie

In der doppelblinden Phase der A DUE-Studie mit Yuvanci bei Patienten mit PAH betrug die Inzidenz von Anämie im Yuvanci-Arm 18,7 %, im Macitentan-Arm 2,9 % und im Tadalafil-Arm 2,3 %. Die mittlere Verringerung der Hämoglobinkonzentration gegenüber Baseline in Woche 16 war bei Yuvanci größer als bei Macitentan und Tadalafil: 1,39 g/dl (0,87 mmol/l) im Yuvanci-Arm, 0,68 g/dl (0,42 mmol/l) im Macitentan-Arm und 0,08 g/dl (0,05 mmol/l) im Tadalafil-Arm. In der kombinierten doppelblinden bzw. offenen Phase der Studie wurde die Behandlung mit Yuvanci mit einer Verringerung der mittleren Hämoglobinkonzentration zwischen Baseline und Woche 47 von 0,95 g/dl (0,59 mmol/l) (106 Patienten) assoziiert.

In der SERAPHIN-Studie war eine Monotherapie mit 10 mg Macitentan mit einer mittleren Abnahme des Hämoglobins um 1 g/dl (0,69 mmol/l) im Vergleich zu Placebo verbunden.

Leukozyten

Im doppelblinden Abschnitt der A DUE-Studie mit Yuvanci bei Patienten mit PAH war der mittlere Rückgang der Leukozyten gegenüber Baseline in Woche 16 im Yuvanci-Arm größer als im Macitentan- und Tadalafil-Arm: $1,4 \times 10^9/\text{l}$ im Yuvanci-Arm und $0,5 \times 10^9/\text{l}$ im Macitentan- und Tadalafil-Arm. In der kombinierten doppelblinden bzw. offenen Phase der Studie war die Behandlung mit Yuvanci mit einem Rückgang der mittleren Leukozytenzahl zwischen Baseline und Woche 47 um $1,2 \times 10^9/\text{l}$ verbunden (106 Patienten).

In der SERAPHIN-Studie wurde die Monotherapie mit 10 mg Macitentan mit einer Abnahme der mittleren Leukozytenzahl gegenüber Baseline um $0,7 \times 10^9/\text{l}$ im Vergleich zu keiner Veränderung bei den mit Placebo behandelten Patienten in Verbindung gebracht.

Thrombozyten

Im doppelblinden Abschnitt der A DUE-Studie mit Yuvanci bei Patienten mit PAH betrug der mittlere Rückgang der Thrombozytenzahl gegenüber Baseline in Woche 16 im Yuvanci-Arm $16,2 \times 10^9/\text{l}$ im Vergleich zu $19,3 \times 10^9/\text{l}$ und $5,6 \times 10^9/\text{l}$ im Macitentan- bzw. Tadalafil-Arm. In der kombinierten doppelblinden bzw. offenen Phase der Studie war die Behandlung mit Yuvanci mit einem Rückgang der mittleren Thrombozytenzahl zwischen Baseline und Woche 47 um $16,6 \times 10^9/\text{l}$ verbunden (104 Patienten).

In der SERAPHIN-Studie war die Monotherapie mit 10 mg Macitentan mit einer Abnahme der mittleren Thrombozytenzahl gegenüber Baseline um $17 \times 10^9/\text{l}$ verbunden, gegenüber einer mittleren Verringerung um $11 \times 10^9/\text{l}$ bei den mit Placebo behandelten Patienten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Macitentan wurde bei gesunden Probanden als Einzeldosis von bis zu 600 mg angewendet. Es wurden Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen beobachtet. Tadalafil wurde bei gesunden Probanden als Einzeldosis von bis zu 500 mg angewendet. Die Nebenwirkungen waren ähnlich denen, die bei niedrigeren Dosen beobachtet wurden. Ausgehend von den Daten der einzelnen Bestandteile ist eine Dialyse wahrscheinlich nicht wirksam. Im Falle einer Überdosierung sind je nach Bedarf unterstützende Standardmaßnahmen zu treffen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertensiva, Antihypertensiva zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie, ATC-Code: C02KX54.

Wirkmechanismus

Yuvanci ist eine Kombinationstherapie als Einzeltablette, die zwei orale Bestandteile mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verbesserung der pulmonal arteriellen Hypertonie enthält: Macitentan, einen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA), und Tadalafil, einen Phosphodiesterase-5-Inhibitor (PDE5i).

Macitentan ist ein oral wirksamer starker Endothelin(ET)-Rezeptor-Antagonist, der am ET_A und am ET_B-Rezeptor aktiv ist und *in-vitro* etwa 100-fach selektiver für ET_A als für ET_B ist. Macitentan zeigt eine hohe Affinität und anhaltende Belegung der ET-Rezeptoren humaner pulmonal arterieller glatter Gefäßmuskulzellen. ET-1 und seine Rezeptoren (ET_A und ET_B) vermitteln eine Vielzahl von Wirkungen wie Vasokonstriktion, Fibrose, Proliferation, Hypertrophie und Entzündung. Bei Erkrankungen wie der PAH ist das lokale ET-System hochreguliert und an Gefäßhypertrophie und Organschäden beteiligt.

Tadalafil ist ein starker und selektiver Inhibitor von PDE5, dem Enzym, das für den Abbau von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) verantwortlich ist. Pulmonal arterielle Hypertonie ist mit einer beeinträchtigten Freisetzung von Stickstoffoxid aus dem Gefäßendothel und einer daraus resultierenden Reduktion der cGMP-Konzentrationen innerhalb der glatten Gefäßmuskulatur in der Lunge verbunden. PDE5 ist die vorherrschende Phosphodiesterase im Gefäßsystem der Lunge. Die Hemmung von PDE5 durch Tadalafil erhöht die cGMP-Konzentrationen, was zu einer Relaxation der glatten Muskelzellen der Lungengefäße und einer Vasodilatation des pulmonalen Gefäßbetts führt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Yuvanci wurde in einer multinationalen, multizentrischen, doppelblinden, adaptiven, randomisierten, aktiv kontrollierten Parallelgruppenstudie (A DUE) bei 187 Patienten mit PAH (WHO-FC II–III) nachgewiesen. Die Studie wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Yuvanci mit Macitentan oder Tadalafil, jeweils als Monotherapie, zu vergleichen. Patienten mit einem pulmonalen Gefäßwiderstand (*pulmonary vascular resistance*, PVR) von mindestens 240 dyn × s/cm⁵ wurden zur einmal täglichen Einnahme von Yuvanci (Macitentan 10 mg und Tadalafil 40 mg) (n = 108), 10 mg Macitentan Monotherapie (n = 35) oder 40 mg Tadalafil Monotherapie (n = 44) randomisiert.

Patienten, die bei Baseline nicht mit einer therapeutischen PDE-5i-Dosis behandelt wurden, erhielten eine 1-wöchige Titrationsphase mit Macitentan 10 mg und Tadalafil 20 mg.

Patienten, die während der doppelblinden Behandlungsphase (n = 186) behandelt wurden, hatten entweder noch keine PAH-spezifische Monotherapie erhalten (52,7 %) oder waren mit einem ERA (17,2 %) oder einem PDE5i (30,1 %) vorbehandelt. Die in die Studie aufgenommenen Patienten hatten eine idiopathische PAH (50,5 %), eine erbliche PAH (4,8 %), eine PAH im Zusammenhang mit einer Bindegewebserkrankung (34,9 %) oder eine PAH im Zusammenhang mit einer angeborenen Herzerkrankung (3,2 %). Das Durchschnittsalter betrug 50,2 Jahre (Bereich 18–80), 20,4 % der Patienten waren ≥ 65 Jahre alt, 22 % waren männlich und 61,8 % waren weiß. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie waren 51,1 % der Patienten der WHO-FC II und 48,9 % der WHO-FC III zuzuordnen.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des PVR, ausgedrückt als das Verhältnis des Werts in Woche 16 zum Baseline-Wert bei Patienten mit PAH im Vergleich zwischen Yuvanci und den einzelnen Monotherapien.

Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Veränderung der mittleren 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) zwischen Baseline und Behandlungswoche 16 bei Patienten mit PAH im Vergleich zwischen Yuvanci und den einzelnen Monotherapien.

Hämodynamik

Die Behandlung mit Yuvanci führte zu einem statistisch signifikanten Effekt von 0,71 (95 %-KI 0,61; 0,82, $p < 0,0001$), was einer Reduktion des PVR im Vergleich zu Macitentan um 29 % entspricht, und von 0,72 (95 %-KI 0,64; 0,80, $p < 0,0001$), was einer Reduktion des PVR im Vergleich zu Tadalafil um 28 % entspricht (Tabelle 2). In den nach Alter, Geschlecht, Ethnie und WHO-FC bei Baseline aufgeteilten Untergruppen wurde eine konsistente Wirksamkeit von Yuvanci bezüglich des primären Endpunkts beobachtet. Darüber hinaus wurde eine konsistente Wirksamkeit bei Patienten beobachtet, die entweder nicht vorbehandelt waren oder vor Studieneinschluss einen ERA oder PDE5i erhalten hatten.

Tabelle 2: Veränderung des PVR zwischen Baseline und Woche 16 der Behandlung

	Nicht vorbehandelt und ERA-vorbehandelt		Nicht vorbehandelt und PDE5i-vorbehandelt	
	Macitentan (n = 35)	Yuvanci (n = 70)	Tadalafil (n = 44)	Yuvanci (n = 86)
Mittlerer PVR bei Baseline (95 %-KI)	816 (683; 949)	834 (687; 982)	802 (639; 965)	885 (749; 1020)
Reduktion des mittleren PVR in Woche 16 ($\text{dyn} \times \text{s}/\text{cm}^5$) (95 %-KI)	-162 (-242; -82)	-371 (-471; -270)	-181 (-251; -111)	-385 (-468; -301)
Geometrischer mittlerer PVR (Woche 16/Baseline) (95 %-KI)	0,77 (0,69; 0,87)	0,55 (0,50; 0,60)	0,78 (0,72; 0,84)	0,56 (0,52; 0,60)
Verhältnisse der geometrischen Mittelwerte (95 %-KI)		0,71 (0,61; 0,82)		0,72 (0,64; 0,80)
2-seitiger p-Wert		$< 0,0001$		$< 0,0001$

PVR = pulmonaler Gefäßwiderstand; KI = Konfidenzintervalle; n = Anzahl der Patienten

Körperliche Belastbarkeit

Es wurde ein numerischer Anstieg der 6MWD bei Anwendung von Yuvanci im Vergleich zu Macitentan oder Tadalafil beobachtet (Tabelle 3).

Tabelle 3: Veränderung der mittleren 6MWD zwischen Baseline und Woche 16 der Behandlung

	Nicht vorbehandelt und ERA-vorbehandelt		Nicht vorbehandelt und PDE5i-vorbehandelt	
	Macitentan (n = 35)	Yuvanci (n = 70)	Tadalafil (n = 44)	Yuvanci (n = 86)
Baseline-Mittelwert (95 %-KI)	347 (318; 377)	354 (330; 379)	362 (341; 383)	351 (330; 372)
Veränderung gegenüber Baseline in Woche 16 (m) Mittelwert (95 %-KI)	39 (15; 62)	53 (32; 74)	16 (3; 29)	43 (27; 60)
Mittlere Unterschiede (95 %-KI)		16 (-17; 49)		25 (-0,9; 52)
2-seitiger p-Wert		0,38		0,06

KI = Konfidenzintervalle; 6MWD = 6-Minuten-Gehstrecke; n = Anzahl der Patienten

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Yuvanci eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der PAH gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Bioverfügbarkeit von Macitentan und Tadalafil bei Anwendung als Yuvanci war vergleichbar mit der bei getrennter Gabe von 10 mg Macitentan und 40 mg Tadalafil; die Bioäquivalenz wurde nach Einnahme einer Einzeldosis bei gesunden Probanden bestimmt. Die Bioäquivalenz von Yuvanci (10 mg Macitentan/20 mg Tadalafil) wurde auch für die Einzelkomponenten 10 mg Macitentan und 20 mg Tadalafil nachgewiesen.

Resorption

Bei Einnahme einer Tablette Yuvanci (10 mg Macitentan/40 mg Tadalafil) durch gesunde Probanden zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit wurde kein Einfluss der Nahrung auf die Pharmakokinetik von Macitentan beobachtet und die AUC für Tadalafil blieb unverändert, während die $C_{\max}$ um 45 % anstieg. Dieser Anstieg der $C_{\max}$ von Tadalafil wird als klinisch nicht signifikant erachtet.

Nach der Einnahme einer Tablette Yuvanci (10 mg Macitentan/20 mg Tadalafil) durch gesunde Probanden nach einer fettreichen, kalorienreichen Mahlzeit wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von 10 mg Macitentan und 20 mg Tadalafil beobachtet.

Macitentan

Die maximalen Plasmakonzentrationen von Macitentan werden etwa 9 Stunden nach der Anwendung erreicht.

Tadalafil

Tadalafil wird nach oraler Gabe gut resorbiert und die mittlere maximale beobachtete Plasmakonzentration ($C_{\max}$) wird im Median etwa 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tadalafil nach oraler Gabe wurde nicht bestimmt.

Verteilung*Macitentan*

Macitentan und sein aktiver Metabolit werden stark an Plasmaproteine gebunden (> 99 %), hauptsächlich an Albumin und in geringerem Maße an saures Alpha-1-Glykoprotein. Macitentan und sein aktiver Metabolit ACT-132577 werden hinreichend in die Gewebe verteilt, was sich an einem scheinbaren Verteilungsvolumen (V_{ss}/F) von etwa 50 l für Macitentan bzw. 40 l für ACT-132577 zeigt.

Tadalafil

Das mittlere Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 77 l, was darauf hindeutet, dass Tadalafil in die Gewebe verteilt wird. Bei therapeutischen Konzentrationen sind 94 % von Tadalafil im Plasma an Proteine gebunden. Die Proteinbindung wird durch eine Nierenfunktionsstörung nicht beeinträchtigt. Weniger als 0,0005 % der eingenommenen Dosis wurden im Samen gesunder Probanden wiedergefunden.

Biotransformation*Macitentan*

Für Macitentan gibt es vier primäre Abbauewege im Stoffwechsel. Oxidative Depropylierung des Sulfamids führt zu einem pharmakologisch aktiven Metaboliten. Diese Reaktion ist vom Cytochrom-P450-System (CYP) abhängig, hauptsächlich von CYP3A4 (etwa 99 %) mit geringer Beteiligung von CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19. Der aktive Metabolit zirkuliert im menschlichen Plasma und kann zur pharmakologischen Wirkung beitragen. Andere Abbauewege im Stoffwechsel ergeben Produkte ohne pharmakologische Aktivität. Bei diesen Abbauewegen spielt CYP2C9 eine vorherrschende Rolle mit geringfügiger Beteiligung von CYP2C8, CYP2C19 und CYP3A4.

Tadalafil

Tadalafil wird hauptsächlich durch die CYP3A4-Isoform metabolisiert. Der Hauptmetabolit im Blut ist das Methylcatechol-Glucuronid. Dieser Metabolit ist in Bezug auf PDE5 mindestens 13 000-mal weniger wirksam als Tadalafil. Folglich ist nicht zu erwarten, dass es bei den beobachteten Metaboliten-Konzentrationen klinisch aktiv ist.

Elimination*Macitentan*

Die Plasmakonzentrationen von Macitentan und seinem aktiven Metaboliten nehmen langsam ab, mit einer scheinbaren Eliminationshalbwertszeit von etwa 16 Stunden bzw. 48 Stunden. Macitentan wird erst nach umfangreicher Metabolisierung ausgeschieden. Der Hauptausscheidungsweg ist über den Urin, was etwa 50 % der Dosis ausmacht.

Tadalafil

Bei gesunden Probanden beträgt die mittlere Clearance nach oraler Gabe von Tadalafil 3,4 l/h und die mittlere Halbwertszeit 24 Stunden.

Tadalafil wird vorwiegend in Form inaktiver Metaboliten ausgeschieden, hauptsächlich über die Fäzes (etwa 61 % der Dosis) und zu einem geringeren Teil über den Urin (etwa 36 % der Dosis).

Linearität/Nicht-Linearität*Macitentan*

Nach wiederholter Anwendung ist die Pharmakokinetik von Macitentan dosisproportional bis einschließlich 30 mg.

Tadalafil

Über einen Dosisbereich von 2,5 bis 20 mg erhöht sich die Tadalafil-Exposition (AUC) bei gesunden Probanden proportional zur Dosis. Zwischen 20 mg und 40 mg ist ein unterproportionaler Anstieg der Exposition zu beobachten. Bei einmal täglicher Anwendung von 20 mg und 40 mg Tadalafil werden Steady-State-Plasmakonzentrationen innerhalb von 5 Tagen erreicht, und die Exposition ist etwa um das 1,5-Fache höher als nach einer Einzeldosis.

Studien zu pharmakokinetischen Wechselwirkungen

In klinischen Dosen haben Macitentan und Tadalafil keine bekannte Wirkung auf CYP450-Isoformen oder -Transporter.

Macitentan oder Tadalafil als Substrat von Arzneistoff-Transportern

Macitentan ist kein Substrat von P-gp/MDR-1. Macitentan und sein aktiver Metabolit sind keine relevanten Substrate von OATP1B1 und OATP1B3, sondern gelangen durch passive Diffusion in die Leber. Tadalafil ist ein Substrat von P-gp.

Besondere Patientengruppen*Nierenfunktionsstörung*

Die Pharmakokinetik von Yuvanci wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

Die Exposition von Macitentan und seinem aktiven Metaboliten war bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung um das 1,3- bzw. das 1,6-Fache erhöht. Dieser Anstieg wird als nicht klinisch relevant für die Macitentan-Monotherapie erachtet.

In Studien zur klinischen Pharmakologie mit Tadalafil als Einzeldosis (5 bis 20 mg) kam es bei Probanden mit leichter (Kreatinin-Clearance 51 bis 80 ml/min) oder moderater (Kreatinin-Clearance 31 bis 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung und bei Dialysepatienten mit terminaler Niereninsuffizienz ungefähr zu einer Verdoppelung der Tadalafil-Exposition (AUC). Bei Hämodialysepatienten war die $C_{\max}$ um 41 % höher als bei gesunden Probanden. Hämodialyse trägt nur unerheblich zur Elimination von Tadalafil bei.

Yuvanci wird aufgrund einer erhöhten Tadalafil-Exposition (AUC), begrenzter klinischer Erfahrung und der fehlenden Möglichkeit, die Clearance durch Dialyse zu beeinflussen, bei Dialysepatienten oder bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Yuvanci wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Bei Probanden mit leichter, moderater bzw. schwerer Leberfunktionsstörung war die Macitentan-Exposition um 21 %, 34 % bzw. 6 % und die Exposition des aktiven Metaboliten um 20 %, 25 % bzw.

25 % verringert. Diese Abnahme wird als nicht klinisch relevant für die Macitentan-Monotherapie erachtet.

Die Exposition (AUC) nach einer 10 mg Dosis Tadalafil bei Probanden mit leichter und moderater Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A und B) ist mit der bei gesunden Probanden vergleichbar. Es liegen begrenzte klinische Daten zur Sicherheit von Tadalafil bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C) vor. Es liegen keine Daten über die einmal tägliche Einnahme von Tadalafil bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor.

Patienten mit PAH

Die Exposition von Macitentan und seinem aktiven Metaboliten war bei Patienten mit PAH etwa 1,2- und 1,3-mal höher als bei gesunden Probanden.

Bei Patienten mit PAH war die Tadalafil-Exposition 1,3-mal höher als bei gesunden Probanden. Diese Unterschiede werden als nicht klinisch relevant erachtet.

Es sind keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Macitentan und Tadalafil bei älteren Patienten oder aufgrund von ethnischer Zugehörigkeit oder Geschlecht zu beobachten.

Es sind keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Tadalafil bei Patienten mit Diabetes zu beobachten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine nicht-klinischen Studien mit Yuvanci durchgeführt. Die nicht-klinischen Daten zur Toxikologie basieren auf den Ergebnissen von Studien mit Anwendung von Macitentan und Tadalafil jeweils als Einzelwirkstoff.

Macitentan

Bei Hunden wurde bei einer 17-mal höheren Exposition als beim Menschen nach 4 bis 39 Behandlungswochen eine Verdickung der Intima der Koronararterien beobachtet. Aufgrund der artspezifischen Sensitivität und der Sicherheitsmarge wird dieser Befund als für den Menschen nicht relevant betrachtet.

Macitentan war in einer Standardbatterie von *In-vitro*- und *In-vivo*-Assays nicht genotoxisch.

Macitentan war nach Einmalgabe bei einer bis zu 24-mal höheren Exposition als beim Menschen *in vivo* nicht phototoxisch.

Karzinogenitätsstudien bei Ratten und Mäusen mit einer Dauer von 2 Jahren ließen bei einer 18- bzw. 116-mal höheren Exposition als beim Menschen kein karzinogenes Potenzial erkennen.

In Studien zur Langzeittoxizität bei männlichen Ratten und Hunden wurde eine testikuläre tubuläre Dilatation mit Sicherheitsmargen von 11,6 bzw. 5,8 beobachtet. Die tubuläre Dilatation war vollständig reversibel. Nach 2-jähriger Behandlung wurde bei Ratten bei einer 4-mal höheren Exposition als beim Menschen eine tubuläre Hodenatrophie beobachtet. In der Studie zur lebenslangen Karzinogenität bei Ratten und in den Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe bei Hunden wurde bei Expositionen, die Sicherheitsmargen von 9,7 bei Ratten und von 23 bei Hunden ergaben, Hypospermatogenese festgestellt. Die Sicherheitsmargen für Fertilität betrugen 18 bei männlichen und 44 bei weiblichen Ratten.

Macitentan war bei Kaninchen und Ratten in allen untersuchten Dosen teratogen. Bei beiden Spezies traten kardiovaskuläre Anomalien und Anomalien der Mandibularbogenfusion auf.

Die Verabreichung von Macitentan an weibliche Ratten in einem Zeitraum von der späten Trächtigkeit bis zur Laktation bei maternalen Expositionen, die dem 5-Fachen der Exposition beim Menschen entsprachen, führte zu einem reduzierten Überleben der Jungen und einer Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit der Nachkommen, die in einer späten intrauterinen Phase und während der Sägezeit über die Milch Macitentan ausgesetzt waren.

Die Behandlung von juvenilen Ratten vom postnatalen Tag 4 bis zum postnatalen Tag 114 verursachte eine reduzierte Gewichtszunahme und infolgedessen zu sekundären Auswirkungen auf die Entwicklung (Verzögerung des Hodenabstieg, reversible Reduktion der Röhrenknochenlänge, verlängerter Östruszyklus). Bei Expositionen, die 7-mal höher als beim Menschen waren, wurden erhöhte Prä- und Postimplantationsverluste, eine verringerte mittlere Anzahl an Jungen und ein verringertes Gewicht von Hoden und Nebenhoden beobachtet. Bei Expositionen, die 3,8-mal höher als beim Menschen waren, wurden eine tubuläre Hodenatrophie und Auswirkungen auf Reproduktionsparameter und die Spermienmorphologie festgestellt.

Tadalafil

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.)
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose (E463a)
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (E470b)
Mikrokristalline Cellulose (E460i)
Polysorbat 80 (E433)
Povidon K30 (E1201)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Natriumdodecylsulfat

Yuvanci 10 mg/20 mg Filmüberzug

Hypromellose
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172)
Lactose-Monohydrat
Talkum (E553b)
Titandioxid (E171)
Triacetin (E1518)

Yuvanci 10 mg/40 mg Filmüberzug

Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Talkum (E553b)
Titandioxid (E171)

Triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Yuvanci 10 mg/20 mg Filmtabletten

30 × 1 Filmtabletten in perforierten Einzeldosis-Aluminiumblisterpackungen mit integriertem Trockenmittel. Die produktberührende Schicht ist eine Polyethylenschicht ohne Trockenmittel.

Yuvanci 10 mg/40 mg Filmtabletten

30 × 1 Filmtabletten in perforierten Einzeldosis-Aluminiumblisterpackungen mit integriertem Trockenmittel. Die produktberührende Schicht ist eine Polyethylenschicht ohne Trockenmittel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. September 2024

10. STAND DER INFORMATION

September 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig